

DE
INVLOED VAN KINA-ALKALOÏDEN
OP EXPERIMENTEEL
BOEZEMFIBRILLEEREN

H. H. J. HOLTkamp



DE INVLOED VAN KINA-ALKALOIDEN OP
EXPERIMENTEEL BOEZEMFIBRILLEEREN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DE INVLOED VAN KINA-ALKALOÏDEN OP EXPERIMENTEEL BOEZEMFIBRILLEEREN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
DR. L. POLAK DANIELS, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACUL-
TEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN
OP MAANDAG DEN 6^{DE}N JULI 1936 DES
NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

HARM HENDRIK JAN HOLTKAMP,
ARTS,
GEBOREN TE GRONINGEN.

AAN MIJN OUDERS

Bij het verschijnen van mijn proefschrift moge ik de gelegenheid aangrijpen U, Hooggeleerden, Oud-Hooggeleerden, Lectoren en Docenten der Medische en Natuur-Philosophische Faculteiten van de Groningsche Universiteit mijn dank te betuigen voor de van U genoten opleiding.

Dankbaar houd ik de nagedachtenis van mijn overleden leermeesters, de Hooggeleerden VAN DER VALK en VAN WIJHE in eere.

Hooggeleerde DE BOER, hooggeachte Promotor, het is mij een aangenaam voorrecht geweest onder Uw leiding eenige jaren in Uw laboratorium te hebben mogen werken en in Uw zorg voor het Laboratorium en het onderwijs in de Pharmacologie te hebben mogen deelen.

Ik dank U voor al datgene dat ik als Uw assistent van U mocht leeren en voor Uw belangstelling die zich ook buiten het laboratorium uitstreckte.

De vrijheid die Gij mij liet bij onze onderzoekingen op het gebied der experimenteele pharmacologie en de vriendschappelijke verhoudingen die in Uw laboratorium bestaan heb ik zeer gewaardeerd.

Ik dank U voor de keuze van het onderwerp — dat zoozeer Uw belangstelling had — en voor de groote hulpvaardigheid die ik bij de bewerking van dit proefschrift steeds van U mocht ondervinden.

Hooggeleerde DEELMAN, met erkentelijkheid denk ik terug aan de korte tijd, die ik als student in Uw laboratorium te Groningen mocht doorbrengen. Van de bedrevenheid in het microscopiseeren, die ik mij in Uw laboratorium mocht eigen maken, heb ik de laatste jaren een ruim gebruik kunnen maken.

Hooggeleerde SCHÜFFNER, voor de in Uw laboratorium genoten gastvrijheid betuig ik op deze plaats mijn hartelijke dank.

Hooggeleerde BRUG, de moeite die Gij U getroost hebt, mij wegwijst te maken op het gebied der vogelmalaria stemmen mij tot groote dankbaarheid.

Zeër geachte Directie en Staf van de AMSTERDAMSCH

CHININEFABRIEK, ik ben U zeer erkentelijk voor de groote bereidwilligheid, waarmede Gij steeds de benoodigde stoffen ter mijner beschikking hebt gesteld, voor Uw zeer gewaardeerde adviezen en voor de toestemming die Gij mij hebt gegeven de resultaten van dit onderzoek te mogen publiceeren.

Waarde KEIZER en JANSEN, bij de vele experimenten zijt Gij mij tot daadwerkelijke hulp geweest. Hiervoor mijn vriendelijke dank.

INLEIDING.

Een kalmeerende invloed van chinine op de hartwerkzaamheid was reeds den artsen in de oudheid bekend; later is deze invloed weer in vergetelheid geraakt, totdat WENCKEBACH (1) in 1914 op de eigenaardige werking van chinine bij boezemfibrilleeren de aandacht vestigde. Op zijn spreekuur kwam een patient, die jarenlang in Nederlandsch Oost-Indië vertoefd had, met klachten over aanvallen van onwelzijn. Voelde hij zich niet goed, dan had hij de Indische gewoonte, om dagelijks 1 Gram chinine in te nemen, waarna de verschijnselen voorbij gingen. Bij onderzoek van den patient bleek het WENCKEBACH, dat deze aan boezemfibrilleeren leed, en kon hij zich er tevens van overtuigen, dat de aandoening verdween na toediening van een dagelijksche dosis van 1 Gram chinine.

Na die tijd heeft WENCKEBACH dit middel herhaaldelijk toegepast en in zijn boek beschreef hij in 1914 nog een geval van boezemfibrilleeren, dat door chinine genezen werd.

In de overgrootste meerderheid van de gevallen echter had chinine geen effect. Maar de belangstelling van pharmacologen en klinici voor de werking van chinine op het centraal orgaan van de bloedsomloop was opgewekt.

In 1918 heeft FREY (2—4) eenige alkaloiden uit de kinabast systematisch bij boezemfibrilleeren toegepast en vond toen, dat aan chinidine een grootere therapeutische waarde toekwam, dan aan chinine.

Hij vond chinine werkzaam in twee gevallen, terwijl in talrijke andere gevallen chinine geen werking uitoefende.

Het boezemfibrilleeren ondervond in het geheel geen invloed van cinchonine; chinidine gaf de beste resultaten.

Van de 50 behandelde gevallen werd bij 21 de hartslag weer normaal, dus in 42 % van de gevallen.

Bij 6 patienten ging het fibrilleeren in fladderen over, dus in 12 % der gevallen. Onbeïnvloed bleven 23 patienten, dat is 46 %

der behandelde patienten. Bij de doseering ging FREY tot 1.2 Gram chinidine per dag.

In 1920 onderzocht HOFMANN (5) de werking van chinidine op het zoogdierhart, dat hij volgens de methode van LANGENDORFF liet overleven. Hij vond een afname van de slagfrequentie, terwijl de kracht van de boezemcontracties ook afnam. Door chinidine steeg langzamerhand bij de boezems de drempelwaarde voor het opwekken van extrasystolen en fibrilleeren. Tenslotte was zelfs met de sterkste faradische prikkels geen boezemfibrilleeren meer op te wekken. De doorstrooming met LOCKE's oplossing had weer een stijging van de prikkelbaarheid tot gevolg. Bij een sterke vergiftiging met chinidine zag HOFMANN de contractiegolven zich peristaltisch over de boezems voortplanten.

In 1918 hebben HECHT en ROTHBERGER (6) de invloed van chinine op het boezemfibrilleeren experimenteel nagegaan, bij welk onderzoek zij 11 experimenten op hondeharten verrichtten.

Zij wekten boezemfibrilleeren op, door hondeharten faradisch te prikkelen ter plaatse van de knoop van KEITH-FLACK, of ook wel door faradische prikkeling van een der harttoeren. Bij een bepaalde prikkelsterkte begonnen de boezems dan te fibrilleeren, waarbij zij opmerkten, dat als zij de prikkel maar sterk genoeg namen, ook na het wegnemen van de prikkelelectrode de boezems nog gedurende eenige seconden doorgingen met fibrilleeren, waarna het normale slagtempo weer werd hervat.

Dit nafibrilleeren kan soms zeer lange tijd aanhouden.

Als zij nu bij voortdurend nafibrilleeren van de boezems, een hoeveelheid chinine, overeenkomend met de bij de mensch gebruikelijke dosis van 1 Gram, intraveneus injecteerden, dan werd dit nafibrilleeren niet direct opgeheven, maar de bewegingen werden langzamer. Het boezemfibrilleeren werd duidelijk grover in zijn bewegingen, ging echter door. Eerst grootere doses deden het normale slagtempo weer ontstaan.

Na intraveneuze chininetoediening was nafibrilleeren eerst na prikkeling met sterkere stroomen op te wekken, bij grootere doses chinine deed tenslotte de sterkste faradische prikkel geen nafibrilleeren meer ontstaan.

Als zij chinine bij voortdurende faradische prikkeling van de boezems inspooten, ontstond een duidelijke afname van de frequentie van de fibrilleerbewegingen. Werde een voldoende groote

dosis ingespoten, dan begon niettegenstaande voortdurende faradisatie, de normale hartwerkzaamheid weer.

Als chinidine ingespoten werd, moesten steeds sterkere stroomen gebruikt worden om boezemfibrilleeren tevoorschijn te roepen.

Dus steeds sterke afname der prikkelbaarheid.

Zij vonden dus, dat chinine een duidelijk remmende invloed bezit ten opzichte van boezemfibrilleeren, maar de bij de mensch gebruikelijke dosis (20 mgr. per Kg.) is niet voldoende om het fibrilleeren op te heffen, daarvoor zijn grootere doses noodzakelijk.

BODEN en NEUKIRCH (7) onderzochten konijneharten, die zij volgens LANGENDORFF lieten overleven. Het met chinidine doorstroomde hart vertoonde een verminderde prikkelbaarheid, zoodat het niet meer tot fibrilleeren gebracht kon worden. Tevens werd een bestaand fibrilleeren door chinidine opgeheven.

EXPERIMENTEN.

Ik heb de invloed nagegaan van 21 verschillende kina-alkaloiden en afgeleide verbindingen daarvan op het experimenteele boezemfibrilleeren. Deze alkaloiden zijn alle afkomstig van het laboratorium van de „Amsterdamsche Chininefabriek”.

Alle alkaloiden werden in verdund zoutzuur opgelost, zoodanig dat een neutrale oplossing werd verkregen van het hydrochloride, tot een sterkte van 1 %, zoodat 1 cc van de oplossing 10 mgr. zoutzuurzout bevatte.

Als proefdieren werden katten genomen, waarvan de harten na faradisatie zeer fraai fibrilleeren en nafibrilleeren der boezems vertoonen. Verder heeft een eventueel optredend kamerfibrilleeren geen doodelijke afloop, maar herstelt zich meestal weer spontaan.

Techniek: De kat wordt met aether genarcotiseerd, gewogen en op de operatietafel gebonden. Vervolgens wordt tracheotomie gedaan en een canule in de trachea gebonden. Door middel van een electrisch gedreven blaasbalg wordt kunstmatige ademhaling gegeven. Tusschen blaasbalg en trachea is een aetherflesch met kraan geplaatst om de narcosediepte te kunnen regelen.

De vena jugularis externa wordt opgezocht en vrij geprepareerd om daarin de therapeutica te kunnen inspuiten.

Vervolgens wordt de thorax in de mediaanlijn geopend en het pericardium opengeknipt, waarna het hart bloot ligt.

Boezemfibrilleeren laat zich nu zeer gemakkelijk opwekken door faradische prikkeling van de rechter boezem, ongeveer ter plaatse waar het rechteroortje in de boezem overgaat.

Bij alle experimenten werd de faradische stroom geleverd door een inductorium met een 4 Volts accumulator in de primaire stroomkring.

De prikkeling duurde telkens 3 seconden.

Gedurende de faradische prikkeling gaan de boezems zeer snel fibrilleeren, waarop de kamers antwoorden met een zeer snel en onregelmatig slagtempo.

Dan wordt de prikkelelectrode weggenomen en wordt nagegaan hoelang de boezems nog doorgaan met fibrilleeren.

Meestal duurt dit eenige seconden of minuten, waarna het spontaan ophoudt. Het hart staat dan even geheel stil, de postundulatoire pauze volgt en dan wordt het normale slagtempo hervat.

Een enkele keer komt het voor, dat het fibrilleeren steeds doorgaat en de gewone rhythmische contracties niet weer worden opgevat.

Door geleidelijk in- of uitschuiven van de secundaire klos van het inductieapparaat, wordt telkens de minimale prikkelsterkte opgezocht, die met zekerheid fibrilleeren opwekt, gevolgd door nog eenige tijd nafibrilleeren.

De klosafstand van het inductieapparaat wordt in millimeters afgelezen en met een chronometer wordt telkens bepaald hoe lang de boezems nog nafibrilleeren.

De duur van dit nafibrilleeren en de minimale prikkelsterkte, die nog fibrilleeren tot gevolg heeft, zijn de maten, waarnaar de werkzaamheid der verschillende stoffen wordt beoordeeld.

Bij ieder experiment wordt de kamerfrequentie bepaald, vóórdat het medicament is ingespoten en vervolgens wordt na iedere insputing deze opnieuw opgenomen.

Begonnen werd telkens met een insputing van 5 mgr. of minder van het therapeuticum per Kg. lichaamsgewicht. Het effect werd nagegaan en dan werd om de 5 minuten de dosis verhoogd met 5 mgr. per Kg. lichaamsgewicht, totdat de sterkste faradische prikkel niet meer in staat was boezemfibrilleeren op te wekken. Vervolgens werd nog met de toediening voortgegaan, totdat het hart slecht werd en ging stilstaan.

De medicamenten werden intraveneus toegediend in de vena jugularis externa, in 1 % oplossing, zoodat dus voor iedere Kg. lichaamsgewicht 0.5 cc werd ingespoten.

Bij een werkzame stof zien we dan eerst de duur van het nafibrilleeren afnemen, vervolgens moet de prikkelsterkte worden opgevoerd om boezemfibrilleeren op te wekken en als de dosis maar hoog genoeg wordt genomen, zijn de boezems ten slotte voor de sterkste faradische prikkels ongevoelig geworden.

1. Chinine.

Een 1 % oplossing van gewone chinine uit de handel wordt gemaakt en 5 mgr. per Kg. lichaamsgewicht intraveneus ingespoten, dus 0.5 cc per Kg.

Onmiddellijk na de eerste inspuiting daalde meestal de kamerfrequentie. Een enkele keer werd ook een geringe frequentietoename geconstateerd. De prikkelsterkte, noodig om weer fibrilleeren op te wekken, bleef meestal gelijk. Ook nafibrilleeren trad altijd weer op. Na verhooging van de dosis chinine daalde de kamerfrequentie steeds meer, de prikkelbaarheid van de boezems nam geleidelijk af, hoewel nafibrilleeren bijna altijd weer optrad. Bij een hooge dosis chinine tenslotte, was de prikkelbaarheid van de boezems zoodanig afgenomen, dat de sterkste faradische prikkels geen effect meer opleverden. Het hart was dan altijd al in een slechte toestand gekomen, was gedilateerd, vertoonde slechte contracties en ging na een geringe verhooging van de chininedosis stilstaan.

Het onderstaande voorbeeld moge het verloop verduidelijken:

27. 1. 36.

Chinine.

Gewicht Kat 2400 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	212	160	+	20 sec.
5	160	160	+	1 "
10	148	160	+	1 "
15	148	110	+	2 "
20	140	110	+	2 "
25	120	80	+	+
30	120	70	+	0
35	120	0	0	0
40	108	0	0	0
45	108	0	0	0
50	120	0	0	0
55	120	0	0	0
60	†			

Het nafibrilleeren, dat vóór de chininetoediening, na elke prikkeling ongeveer 20 seconden bedraagt, wordt na 5 mgr. verkort tot 1 seconde. Er treedt een flinke daling van de kamerfrequentie op. Om fibrilleeren op te wekken behoeft de prikkel niet te worden versterkt. Na verhoogen van de dosis tot 15 mgr. moet de prikkel worden versterkt tot een afstand van 110 mm. om

nog fibrilleeren op te wekken, waarbij tevens nog nafibrilleeren optreedt. Na 25 mgr. is er nog een aanduiding van nafibrilleeren aanwezig, terwijl na 30 mgr. nog wel fibrilleeren is op te wekken, maar geen nafibrilleeren meer optreedt. Na inspuiting van 35 mgr. chinine is ook met de sterkste faradische prikkeling (geheel ingeschoven secundaire klos) geen fibrilleeren meer op te wekken. Na toediening van 55 mgr. gaan plotseling de kamers spontaan fibrilleeren, hetgeen na hernieuwde inspuiting doorgaat en tenslotte gaat het hart langzamerhand stilstaan.

In dit geval was dus 30 mgr. chinine noodig, om het optreden van nafibrilleeren te verhinderen en 35 mgr. om de boezems heelemaal ongevoelig te maken voor faradische prikkeling.

Een tweede voorbeeld van chininewerking volgt hier:

30. 1. 36. *Chinine.* Gewicht Kat 3500 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	160	120	+	3 sec.
5	176	120	+	3 "
10	140	120	+	0
15	124	120	+	0
20	116	120	+	voortdurend
25	fibrilleeren gaat door			
30	"	" "		
35	112	0	0	0
40	60	0	0	0
45	†			

Na toediening van 5 mgr. trad een geringe stijging van de slagfrequentie op. Met dezelfde prikkelsterkte was weer fibrilleeren van de boezems op te wekken, wederom gevolgd door 3 seconden lang nafibrilleeren. Na 10 mgr. gaan de boezems nog wel fibrilleeren, maar treedt geen nafibrilleeren meer op. Na 20 mgr. is dezelfde prikkelsterkte nog voldoende om fibrilleeren te veroorzaken, deze keer gevolgd door voortdurend nafibrilleeren, dat zelfs blijft voortbestaan na twee keer inspuiten van 5 mgr. chinine. Twintig seconden na de derde inspuiting gaat dan het hart weer normaal pulseeren, is dan tevens sterk gedilateerd. Nu kan de sterkste faradische prikkel geen fibrilleeren

meer tevoorschijn roepen. Na 40 mgr. treedt een enorme verlangzaming van de slagfrequentie op, de contracties worden slecht en oppervlakkig en na 45 mgr. chinine staat het hart stil.

In dit experiment moest dus 35 mgr. chinine toegediend worden om tegelijkertijd het nafibrilleeren en het fibrilleeren tijdens faradische prikkeling te verhinderen.

2. Chinine (chemisch zuiver).

De werking van gezuiverde chinine, ontdaan van alle verontreinigingen, bleek dezelfde te zijn als die van chinine uit de handel.

Na toediening van een kleine dosis volgt weer een daling van de kamerfrequentie, de prikkelbaarheid van de boezems blijft gelijk.

Na de prikkeling volgt nog vaak nafibrilleeren. Wordt een groote dosis toegediend, dan pulseert het hart nog maar langzaam, de boezems blijven nog vaak gevoelig voor faradische prikkels, een enkele maal volgt nog nafibrilleeren. Tachycardie treedt vaak op na prikkeling van de boezems. De experimenten gaven dezelfde uitkomsten als na toediening van gewone chinine, zooals uit het volgende voorbeeld moge blijken:

Chinine (chemisch zuiver).

16. 3. 36.

Gewicht Kat 3050 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	200	100	+	3 sec.
5	152	100	+	0
10	120	0	0	0
15	84	0	+	voortdurend
20				gaat door
25				" "
30				" "
35				" "
40				" "
45				" "
50				" "
55				" "
60	†			" "

De eerste inspuiting van 5 mgr. chinine had tot gevolg dat de hartwerkzaamheid flink verlangzaamd werd. Met dezelfde prikkelsterkte was weer fibrilleeren van de boezems op te wekken, dat niet gevolgd werd door nafibrilleeren. Na 10 mgr. bleken de boezems onprikkelbaar te zijn. Toen 15 mgr. ingespoten was, reageerden de boezems op de sterkste faradische prikkels met fibrilleeren, wat voortduurde na ophouden van de prikkeling. De kamers pulseerden zeer onregelmatig. Gedurende de verdere toediening van chinine werden de fibrilleerbewegingen der boezems steeds grover en langzamer, de kamers bleven zeer onregelmatig pulseeren en het rythme werd sterker verlangzaamd. De dosis kon tot 60 mgr. opgevoerd worden, voordat de kamers in maximale dilatatie stilstonden, de boezems vertoonden nog enkele fibrillaire contracties.

Verkeerden de boezems dus eenmaal in een dusdanige toestand, die geschikt is om voortdurend fibrilleeren te onderhouden, dan kon verdere toediening van chinine deze abnormale boezemwerking niet weer in het normale rythme overzetten.

Een ander experiment leverde een beter resultaat op:

Chinine (chemisch zuiver).

16. 3. 36.

Gewicht Kat 3450 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	160	170	+	voortdurend
5	124	170	+	1 sec.
10	140	170	+	0
15	128	170	+	0
20	128	150	+	0
25	120	100	+	0
30	94	0	0	0
35	84	0	0	0
40	80	0	0	0
45	76	0	0	0
50	68	0	0	0
55	68	0	0	0
60	†			

Na de eerste faradische prikkeling volgde een toestand van voortdurend nafibrilleeren. Na 10 minuten werd 5 mgr. chinine

ingespoten. Duidelijk werd waargenomen, dat de fibrilleerbewegingen steeds grover werden, totdat 40 seconden na de inspuiting plotseling de normale contracties weer tevoorschijn kwamen. De frequentie was echter flink gedaald. Met dezelfde prikkelsterkte konden de boezems weer tot fibrilleeren worden aangezet, gevolgd door een seconde lang nafibrilleeren. Er moest 25 mgr. worden toegediend voordat een eenigszins behoorlijke prikkelversterking noodig was om de boezems opnieuw tot fibrilleeren aan te zetten. Nafibrilleeren bleef gedurende het heele verdere verloop van het experiment achterwege, ook na de sterkste faradische prikkeling. Na 30 mgr. was geen fibrilleeren meer op te wekken. Na 55 mgr. pulseerde het hart in het 2—1 rythme en na 60 mgr. stond het hart stil.

Hier kon dus 10 mgr. het optreden van nafibrilleeren verhinderen, terwijl 30 mgr. eerst de boezems totaal ongevoelig maakte voor faradische prikkeling. Het hart vertoonde toen al een langzaam rythme.

3. Hydrochinine. (Natuurlijke.)

De volgende experimenten werden verricht met hydrochinine, geïsoleerd uit de kinabast.

Evenals bij chinine trad na de eerste inspuiting van 5 mgr. meestal een sterke daling van de slagfrequentie op. Een verhooging van de kamerfrequentie werd nooit waargenomen. Om weer fibrilleeren op te wekken moest de prikkelsterkte meestal opgevoerd worden, in vele gevallen zelfs aanzienlijk grooter worden gemaakt. Zeer opvallend was, bij de 21 experimenten die met hydrochinine werden verricht, dat na toediening van 5 mgr. per Kg. lichaamsgewicht *in geen enkel geval* het nafibrilleeren meer optrad. Ook bij hogere doseering werd nooit meer nafibrilleeren waargenomen.

Na verhooging van de dosis hydrochinine trad steeds een zeer langzame daling van de kamerfrequentie op, de prikkelbaarheid van de boezems daalde snel en hartstilstand trad pas na hoge doses op.

Ter verduidelijking diene de volgende tabel:

Hydrochinine (natuurlijke).

21. 1. 36.

Gewicht Kat 3500 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	200	120	+	voortdurend
5	144	0	0	0
10	140	0	0	0
15	136	0	0	0
20	136	0	0	0
25	120	0	0	0
30	112	0	0	0
35	104	0	0	0
40	112	0	0	0
45	104	0	0	0
50	100	0	0	0
55	96	0	0	0
60	92	0	0	0
65	76	0	0	0
70	72	0	0	0
75	68	0	0	0
80	68	0	0	0
85	64	0	0	0
90	†			

Bij dit proefdier was ik zoo gelukkig, na de eerste faradische prikkeling een voortdurend nafibrilleeren van de boezems te verkrijgen en was dus het boezemfibrilleeren, zooals het zich bij patienten voordoet, voor mijn oogen aanwezig. Toen de boezems ongeveer 10 minuten gefibrilleerd hadden werd 5 mgr. hydrochinine intraveneus ingespoten, wat tot gevolg had, dat 20 seconden na de inspuiting het fibrilleeren plotseling ophield en het hart zijn normale werkzaamheid weer opvatte, zij het dan ook met een flinke daling van de frequentie. Opnieuw opwekken van fibrilleeren was toen zelfs met de sterkste faradische prikkeling onmogelijk geworden. Bij verdere toediening nam de frequentie langzamerhand af, terwijl het niet meer mogelijk was de boezems op een prikkel te doen reageeren. Het hart gaf het pas op, nadat 90 mgr. hydrochinine ingespoten was.

Bij meerdere experimenten, waarbij de boezems voortdurend nafibrilleerden, kon het prompt tot verdwijning worden gebracht met 5 mgr. hydrochinine, om niet weer terug te keeren.

Een ander voorbeeld van hydrochininewerking volgt hier:

Hydrochinine (natuurlijke).

21. 1. 36.

Gewicht Kat 4400 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	220	155	+	1-2 sec.
5	160	140	+	0
10	160	130	+	0
15	132	110	+	0
20	132	110	+	0
25	152	110	+	0
30	120	110	+	0
35	140	0	0	0
40	152	0	0	0
45	136	0	0	0
50	132	0	0	0
55	112	0	0	0
60	80	0	0	0
65	80	0	0	0
70	72	0	0	0
75	72	0	0	0
80	28	0	0	0
	†			

Ook hierbij dus na de eerste inspuiting een flinke daling van de slagfrequentie, terwijl de verdere afname bij hoogere doseering meer geleidelijk ging. Om fibrilleeren op te wekken moest de prikkel iets worden versterkt, nafibrilleeren trad echter niet meer op. Zoodra de prikkelelectrode weggenomen werd, trad onmiddellijk de postundulatoire pauze op, waarna de normale rhythmische contracties werden hervat. De prikkelbaarheid nam bij hoogere doseering van hydrochinine geleidelijk af, nafibrilleeren kwam niet meer voor.

In dit experiment was pas na 35 mgr. met de sterkste prikkel het boezemfibrilleeren niet meer op te wekken. Na 80 mgr. ingespoten te hebben werd het hart zeer slecht en ging stilstaan.

In geen enkel experiment was na toediening van 5 mgr. hydrochinine nog nafibrilleeren te verkrijgen, waarom ik geprobeerd heb hetzelfde effect te bereiken met een nog kleinere dosis hydrochinine.

Er werd toen een oplossing gemaakt die 2 mgr. hydrochinine per cc. bevatte en de proefdieren werden ingespoten met een dosis van 1 mgr. per Kg. lichaamsgewicht.

Eenige der resultaten worden hier weergegeven:

Hydrochinine (natuurlijke).

28. 1. 36.

Gewicht Kat 3000 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	144	370	+	voortdurend
1	180	170	+	0
2	180	170	+	voortdurend
3	148	150	+	0
4	152	130	+	0
5	144	130	+	0
10	104	110	+	0
20	84	0	0	0
30	80	0	0	0
40	88	0	0	0
50	92	0	0	0
60	60	0	0	0
70	52	0	0	0
80	†			

Na de eerste faradische prikkeling bleven de boezems voortdurend nafibrilleeren. Toen dit ongeveer 10 minuten had geduurd, werd 1 mgr. hydrochinine ingespoten, waarop na 10 seconden de boezems weer normaal gingen contraheeren. De kamerfrequentie steeg van 144 tot 180 slagen per minuut, terwijl de secundaire klos van 370 tot 170 moest worden ingeschoven, om weer fibrilleeren te kunnen opwekken. Nafibrilleeren trad echter niet meer op. Na inspuiting van de tweede mgr. evenwel veroorzaakte dezelfde prikkel een voortdurend nafibrilleeren, dat na inspuiting van nog 1 mgr. onmiddellijk overging. Nafibrilleeren was dan in het verdere verloop niet meer op te wekken. Na 20 mgr. was de sterkste faradische prikkel niet meer in staat boezemfibrilleeren tevoorschijn te roepen. De dosis hydrochinine moest tot 80 mgr. worden opgevoerd om het hart zoo slecht te doen worden, dat het onregelmatig ging pulseeren en stilstaan.

Van hydrochinine is dus een dosis van 1 mgr. per Kg. lichaamsgewicht voldoende, om een voortdurende fibrilleer-toestand van de boezems onmiddellijk te doen beëindigen.

Een tweede geval volgt hier:

Hydrochinine (natuurlijke).

5. 2. 36.

Gewicht Kat 3100 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	200	150	+	voortdurend
1	184	150	+	0
2	160	150	+	0
3	152	130	+	1 sec.
5	152	130	+	0
10	108	100	+	0
15	96	60	+	0
20	92	0	+	0
25	84	0	0	0
30	72	0	0	0
35	68	0	0	0
40	60	0	0	0
45	56	0	0	0
50	52	0	0	0
55	48	0	0	0

Ook hier is 1 mgr. hydrochinine voldoende, om de fibrilleerende boezems onmiddellijk na de inspuiting het normale slagtempo weer te laten opnemen. De slagfrequentie daalde maar weinig, de prikkel behoefde niet versterkt te worden om opnieuw boezemfibrilleeren teweeg te brengen. Na 3 mgr. moest de inductieklos iets worden ingeschoven om de boezems te laten fibrilleeren. Nu trad echter gedurende 1 seconde nafibrilleeren op. Bij verdere verhooging van de dosis nam weer het slagtempo langzaam af, de prikkelbaarheid daalde snel, nafibrilleeren trad dan niet weer op. Na 25 mgr. zijn de boezems ongevoelig geworden voor de sterkste prikkels en na 55 mgr. gaat het hart onregelmatig werken en staat dan stil.

Een kleinere hoeveelheid dan 1 mgr. hydrochinine bleek niet meer werkzaam te zijn, zooals moge blijken uit het volgende experiment:

Hydrochinine (natuurlijke).

31. 1. 36.

Gewicht Kat 3100 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	200	150	+	voortdurend
0.25	—	—	—	gaat door
0.5	—	—	—	gaat door
1	200	150	+	2 sec.
2	220	150	+	0
3	220	150	+	voortdurend
4	220	150	+	0
5	204	150	+	0
enz.				

Na de eerste faradische prikkeling ontstond voortdurend nafibrilleeren, dat niet reageerde op toediening van 0.25 en 0.5 mgr. hydrochinine. Toen de dosis verhoogd werd tot 1 mgr., ging 10 seconden na de inspuiting het fibrilleeren plotseling over in het normale rythme. Opnieuw faradiseeren van de boezems veroorzaakte nu nog slechts 2 seconden nafibrilleeren. Na 3 mgr. trad wederom voortdurend nafibrilleeren op, dat onmiddellijk verdween na inspuiting van 1 mgr. hydrochinine. Daarna trad geen nafibrilleeren meer op. Toen 5 mgr. hydrochinine toegediend was, werd om de 5 minuten weer een inspuiting van 5 mgr. gegeven, totdat in het geheel 85 mgr. van het medicament ingespoten was. Bij deze dosis ging het hart stilstaan.

Gedurende het geheele verdere verloop van het experiment kon geen nafibrilleeren worden tevoorschijn geroepen.

In het geheel heb ik in 21 experimenten hydrochinine gebruikt. In alle gevallen bleek 5 mgr. voldoende te zijn om het nafibrilleeren voorgoed te doen opheffen. Van deze 21 harten vertoonden 9 stuks na de eerste faradisatie een voortdurende fibrilleertoestand van de boezems. Van deze 9 gevallen werden 6 behandeld met intraveneuze toediening van 5 mgr. hydrochinine, waarbij het fibrilleeren direct plaats maakte voor de normale rhythmische werkzaamheid. De andere 3 gevallen kregen 1 mgr. hydrochinine intraveneus, waarop ze prompt reageerden met herstel der normale contracties.

De resultaten van hydrochinine samenvattende, kan dus gezegd worden dat:

1 mgr. hydrochinine voldoende is om voortdurend fibrilleeren direct te doen eindigen en

5 mgr. hydrochinine het optreden van nafibrilleeren verhindert.

4. Hydrochinine (tweede fractie).

Deze fractie uit het onzuivere natuurlijke hydrochinine bezit practisch geen eigenschappen die boezemfibrilleeren beïnvloeden.

Wordt een kleine dosis toegediend, dan volgt een sterke daling van de kamerfrequentie, de prikkelbaarheid wordt slechts weinig of heelemaal niet verlaagd, terwijl het optreden van nafibrilleeren niet kan worden voorkomen. Ook na groote doses hydrochinine ondervindt het hart er weinig invloed van.

Een voorbeeld volgt hier:

Hydrochinine (tweede fractie).

18. 11. 35.

Gewicht Kat 2600 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfrequentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibrilleeren.
0	200	155	+	1—2 sec.
5	140	155	+	0
10	136	140	+	0
15	136	140	+	0
20	136	130	+	0
25	120	100	+	voortdurend
30	120	100	+	$\frac{1}{2}$ min.
35	200	0	0	0
40	200	0	0	0
45	†			

Na inspuiting van 5 mgr. volgde een flinke daling van de slagfrequentie. Met dezelfde prikkelsterkte kon weer fibrilleeren worden opgewekt, echter niet gevolgd door nafibrilleeren. Werd de dosis nu verhoogd tot 20 mgr. dan nam de kamerfrequentie niet meer af, de inductieklos moest een weinig worden ingeschoven om weer fibrilleeren te kunnen veroorzaken, nafibrilleeren werd niet meer gezien. Wel werden de fibrilleerbewegingen gedurende de faradische prikkeling veel grover. Toen

25 mgr. toegediend was duurde het fibrilleeren der boezems voort na het ophouden van de prikkeling. Met een nieuwe kortdurende prikkeling kon het fibrilleeren worden beëindigd en werd het normale rythme weer opgenomen. Opnieuw prikkelen had weer voortdurend nafibrilleeren tot gevolg, dat weer met een kortdurende prikkeling afgebroken kon worden. Toen 30 mgr. ingespoten was, bleven de boezems na faradische prikkeling korte tijd nafibrilleeren, dat geleidelijk overging in een tachysystolie, waarbij de kamers regelmatig pulseerden met een frequentie van 240 slagen per minuut. De volgende inspuiting van 5 mgr. deed de frequentie dalen tot 200, maar nu was met de sterkste prikkel geen boezemfibrilleeren meer op te wekken. De tachysystolie bleef doorgaan na verhooging van de dosis medicament tot 45 mgr. De kamers begonnen toen plotseeling onregelmatig te pulseeren en bleven stilstaan.

De neiging om te gaan nafibrilleeren kon dus met deze fractie van hydrochinine niet met zekerheid worden opgeheven.

5. Hydrochinine (derde fractie).

Invloed op het boezemfibrilleeren oefende deze verbinding bijna niet uit, ook niet in groote doses toegediend. Bij een kleine gift volgt een sterke daling van de kamersfrequentie, de prikkelbaarheid neemt niet af, nafibrilleeren treedt telkens weer op. Ook bij hoogere doseering gaan de boezems steeds nafibrilleeren en daalt de prikkelbaarheid maar weinig. Groote giften van deze hydrochinine worden door het hart niet verdragen.

Onderstaand overzicht illustreert de uitwerking van deze derde fractie uit het ruwe natuurlijke hydrochinine.

Hydrochinine (derde fractie).

3. 1. 36.

Gewicht Kat 2600 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	180	155	+	3-5 sec.
5	104	155	+	1 "
10	104	155	+	1/2 "
15	100	140	+	1 "
20	100	100	+	3 "
25	100	0	0	0
30	†			

Na toediening van 5 mgr. volgde direct een flinke daling van het slagtempo. Met dezelfde klosafstand kon weer fibrilleeren van de boezems worden opgewekt, gevolgd door 1 seconde nafibrilleeren. Bij verhoogen van de dosis hydrochinine trad telkens weer nafibrilleeren op. Na 15 mgr. moest de prikkel iets worden versterkt om weer effect op te leveren. Nadat 25 mgr. toegediend was, kon met de sterkste faradische prikkels geen fibrilleeren meer tevoorschijn worden gebracht. Een enkele keer trad dan tijdens de prikkeling een tachysystolie van het geheele hart op. Het hart was dan al in zulk een slechte toestand, dat verhoogen van de dosis met 5 mgr. het letale einde beteekende. De boezems stonden het eerst stil.

Uit dit voorbeeld blijkt duidelijk de uiterst geringe anti-fibrilleerende werking van deze derde fractie uit het ruwe natuurlijke hydrochinine.

6. Hydrochinine. (Synthetisch.)

Voorts werden eenige experimenten verricht met hydrochinine, zooals het halfsynthetisch door hydreering aan de vinylgroep van het chininemolecuul verkregen wordt.

De resultaten, die hiermee verkregen werden, waren ongeveer dezelfde als de uitkomsten van de natuurlijke hydrochinine.

Wanneer een kleine dosis toegediend wordt, volgt een flinke daling van de kamerfrequentie, terwijl ook de prikkelbaarheid van de boezems afneemt. Fibrilleeren kan meestal nog wel worden opgewekt, maar nafibrilleeren treedt in geen enkel geval meer op. Ook bij hoogere doseering werd nooit meer nafibrilleeren waargenomen. Na verhoogen van de dosis hydrochinine gaat de kamerfrequentie langzaam dalen. De boezems zijn dan weinig of heelemaal niet prikkelbaar voor faradische stroomen, terwijl het hart een groote dosis verdragen kan.

Ter verduidelijking diene de volgende tabel (zie blz. 19):

In dit experiment had faradische prikkeling van de boezems tot gevolg dat het aldus veroorzaakte fibrilleeren voortgezet werd in nafibrilleeren dat 5 seconden duurde. Nu werd 5 mgr. synthetische hydrochinine ingespoten, met het gevolg, dat de kamerfrequentie een flinke daling onderging en met dezelfde klosafstand de boezems niet meer tot fibrilleeren waren aan

Hydrochinine (synthetische).

23. 3. 36.

Gewicht Kat 2700 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	240	160	+	5 sec.
5	180	150	+	0
10	180	130	+	0
15	164	80	+	0
20	140	60	+	0
25	132	60	+	0
30	132	0	0	0
35	120	0	0	0
40	105	0	0	0
45	100	0	0	0
50	90	0	0	0
55	88	0	0	0
60	88	0	0	0
65	60	0	0	0
70	48	0	0	0
75	44	0	0	0
80	†			

te zetten. Inschuiven van de klos tot 150 mM. was voldoende om weer boezemfibrilleeren op te wekken, dat evenwel niet meer gevolgd werd door nafibrilleeren. Werd nu om de 5 minuten weer de dosis therapeuticum met 5 mgr. verhoogd, dan moesten sterkere prikkels worden gebruikt om boezemfibrilleeren te kunnen verkrijgen. Nafibrilleeren bleef echter steeds achterwege. Toen 30 mgr. medicament ingespoten was, had de sterkste faradische prikkeling geen boezemfibrilleeren meer tot gevolg. Na inspuiting van in totaal 65 mgr. hydrochinine ging het hart dilateeren, de frequentie van de kamers was toen al gedaald tot 60. Een hoeveelheid van 80 mgr. leverde tenslotte hartstilstand op.

Een tweede experiment met synthetische hydrochinine wil ik hier nog vermelden, omdat hierbij tevens spontaan kamerfibrilleeren optrad.

Toen het proefdier n.l. opgespannen was en in narcose de thorax werd geopend, bleek het geheele hart te fibrilleeren. Het pericardium was strak om het hart gespannen. Na opening

van het pericardium pilde het hart uit en bleek sterk gedilateerd en cyanotisch te zijn. Massage van het hart had geen resultaat, de kamers bleven doorfibrilleeren. Toen werd 5 mgr. hydrochinine in de linker ventrikel gespoten en het hart gemasseerd, met het gevolg, dat precies 30 seconden na de inspuiting de kamers weer gingen contraheeren, eerst langzaam, later snel en onregelmatig. De boezems fibrilleerden echter nog. Toen werd 5 mgr. medicament in de vena jugularis externa gespoten en na 20 sec. was ook het boezemfibrilleeren verdwenen.

Het verdere verloop van het experiment is in de volgende tabel weergegeven.

Hydrochinine (synthetische).

2. 4. 36.

Gewicht Kat 3750 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	Het geheele hart fibrilleert spontaan.			
5	Kamers pulseeren weer, boezems fibrilleeren nog.			
10	192	120	+	0
15	180	80	+	0
20	164	80	+	0
25	160	60	+	0
30	160	60	+	0
35	140	0	+	0
40	200	0	0	0
45	168	0	0	0
50	180	0	0	0
55	160	0	0	0
60	160	0	0	0
65	120	0	0	0
70	100	0	0	0
75	76	0	0	0
80	†			

Toen 10 mgr. ingespoten was pulseerden de kamers regelmatig in een tempo van 192 slagen per minuut. Faradische prikkeling van de boezems had wel fibrilleeren tot gevolg, maar er trad geen nafibrilleeren op. Na toediening van 15 mgr. moest de prikkel flink worden versterkt om de boezems weer tot fibrilleeren aan te zetten. Na 35 mgr. hydrochinine was met de

sterkste faradische prikkeling nog juist boezemfibrilleeren te verkrijgen, maar dit werd niet gevolgd door nafibrilleeren.

Er is 40 mgr. noodig om de boezems ongevoelig te maken voor de sterkste stroomen van het inductieapparaat, terwijl de dubbele dosis pas hartstilstand tot gevolg heeft.

Deze twee voorbeelden geven duidelijk weer, dat de werking van de hydrochinine uit de kinabast en van de langs synthetische weg bereide hydrochinine vrijwel overeenkomt.

Ook in 9 andere experimenten werden gelijkluidende resultaten verkregen.

7. Chinidine.

Dit bij arhythmia perpetua algemeen gebruikelijke alkaloid werd op het kattehart aan een onderzoek onderworpen. Er werd een 1 % oplossing gemaakt van het gewone handelspreparaat.

Na toediening van 5 mgr. werd algemeen een vermindering van de slagfrequentie waargenomen. De prikkelsterkte, noodig, om opnieuw fibrilleeren op te wekken, bleef meestal gelijk, soms was echter een geringe versterking noodig. Nafibrilleeren werd daardoor een enkele keer voorkomen, in de meerderheid der experimenten echter was nafibrilleeren met dezelfde prikkelsterkte zeer goed op te wekken. Bij hogere doseering volgde een sterkere daling van de slagfrequentie, de prikkelbaarheid nam vrij snel af, terwijl nafibrilleeren nog vaak werd verkregen. Spoedig nadat de boezems onprikkelbaar waren geworden voor de sterkste faradische stroom werd het hart slecht en ging het stilstaan.

De volgende tabellen kunnen een indruk geven van chinidine-werking:

Chinidine. (uit de handel.)

11. 7. 35.

Gewicht Kat 4400 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	160	155	+	1—2 sec.
5	152	155	+	0
10	152	130	+	0
15	120	100	+	voortdurend
20	68	0	0	0
25	†			

In dit experiment was dus 5 mgr. chinidine voldoende om het optreden van nafibrilleeren te verhinderen. Om opnieuw fibrilleeren tevoorschijn te roepen, kon de afstand van de secundaire klos gelijk blijven. Na 15 mgr. trad voortdurend nafibrilleeren op. Vijf minuten later werd nog weer 5 mgr. ingespoten, waarop onmiddellijk de boezems weer gingen pulseeren. De werkzaamheid van het hart is dan slecht geworden, irregulair; dilatatie is aanwezig met slechte contracties. Na 25 mgr. chinidine stond het hart reeds stil, vertoonde nog enkele fibrillaire contracties van de kamerpunt.

Hier volgt nog een der resultaten van chinidine.

Chinidine. (uit de handel.)

12. 7. 35.

Gewicht Kat 2500 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	200	155	+	3—5 sec.
5	132	140	+	1—2 „
10	112	90	+	voortdurend
15	140	0	0	0
20	60	0	0	0

Met 5 mgr. chinidine kan dus het nafibrilleeren niet worden voorkomen, terwijl na 10 mgr. de boezems voortdurend blijven fibrilleeren. Een sterke daling van de kamersfrequentie is dan tevens het gevolg, terwijl ook de prikkelbaarheid flink afgenomen is. Na inspuiting van 15 mgr. chinidine gaan de fibrilleerende boezems onmiddellijk hun normale contracties weer opnemen. Het hart is dan tevens voor de sterkste prikkels ongevoelig geworden. Na 20 mgr. neemt de frequentie plotseling sterk af, het hart gaat onregelmatig pulseeren, is sterk gedilateerd en blijft dan stilstaan.

In beide bovenstaande voorbeelden is dus in het eerste geval 20 mgr. en in het tweede 15 mgr. chinidine noodig om het nafibrilleeren van de boezems te voorkomen. Tegelijk echter wordt het hart heelemaal onprikkelbaar, komt in zeer slechte toestand en na verhooging van de dosis met 5 mgr. gaat het hart het opgeven.

Tenslotte wil ik nog een geval weergeven, waarbij chinidine een goede werking uitoefende. In mijn experimenten was dit echter hooge uitzondering.

Chinidine. (uit de handel.)

30. 1. 36.

Gewicht Kat 4200 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	168	140	+	1-2 sec.
5	160	130	+	0
10	152	90	+	0
15	100	0	0	0
20	64	0	0	0
25	36	0	0	0

Bij dit experiment is 5 mgr. chinidine voldoende, om het nafibrilleeren te verhinderen. 15 mgr. is voldoende om de boezems ongevoelig te maken voor de sterkste faradische prikkels. Maar ook hier treedt na een verhooging van de dosis met 5 mgr. dilatatie van het hart op en worden de contracties oppervlakkig. Na 25 mgr. te hebben ingespoten pulseeren de boezems en de kamers onafhankelijk van elkaar en geeft het hart het op.

In het experiment oefent dus chinidine maar een matige werking uit op het boezemfibrilleeren.

Naar ons bekend werd, is chinidine, zooals het in de apotheek voorradig is, geen chemisch zuivere chinidine, maar heeft een gehalte van ongeveer 20 % hydrochinidine.

Beide alkaloiden, n.l. het hydrochinidine en het hydrovrije (dus chemisch zuivere) chinidine, werden toen onderzocht op hun antifibrilleerwerking.

Ik kwam daarbij tot zeer merkwaardige resultaten, die ik hier laat volgen.

8. Hydrochinidinevrije Chinidine.

Na de eerste bepaling bleek al direct, dat aan het zuivere chinidine geen sterke werking ten aanzien van het boezemfibrilleeren kon worden toegeschreven. Ook bij de verdere expe-

rimenten met dit alkaloid werden steeds soortgelijke resultaten verkregen, zoodat van een sterke antifibrilleerwerking in het geheel geen sprake bleek te zijn.

Na toediening van een kleine dosis is meestal weinig verandering te constateeren. De kamerfrequentie blijft vrijwel gelijk, evenals de prikkelbaarheid. Nafibrilleeren treedt telkens weer op. Bij grootere doses volgt een geringe afname van de slagfrequentie, de prikkelbaarheid daalt snel. Nafibrilleeren blijft eerst uit na een vrij hoge dosis, die niet ver van de letale af ligt. Vrij spoedig nadat de gevoeligheid voor faradische stroomen tot nul gereduceerd is, treedt steeds de dood in.

Eenige voorbeelden mogen de werking illustreeren:

Hydrochinidinevrije Chinidine.

19. 8. 35.

Gewicht Kat 3100 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	128	155	+	0.5 sec.
5	160	155	+	1 minuut
10	140	140	+	2 sec.
15	120	0	+	0
20	120	0	0	0
25	†			

Na de eerste inspuiting van 5 mgr. nam de kamerfrequentie flink toe, de prikkelbaarheid bleef gelijk, maar het nafibrilleeren werd er door verlengd tot 1 minuut. Ook na 10 mgr. trad nog nafibrilleeren op.

Toen 15 mgr. ingespoten was kon de sterkste prikkel nog juist fibrilleeren van de boezems opwekken, maar geen nafibrilleeren meer. Na 20 mgr. waren de boezems onprikkelbaar geworden, het hart ging toen al onregelmatig pulseeren, zette uit en na nog 5 mgr. toegediend te hebben stond het hart stil.

In de volgende tabel wordt een soortgelijk resultaat weer-gegeven (zie blz. 25).

Na toediening van 10 mgr. chinidine blijft het nafibrilleeren achterwege, maar na 15 mgr. treedt het alweer gedurende 2 seconden op. Nadat het dier 20 mgr. intraveneus heeft gehad, blijven de boezems na prikkeling voortdurend fibrilleeren. Wordt er na 5 minuten weer 5 mgr. ingespoten, dan duurt het een volle minuut, voordat het normale slagtempo weer wordt ingezet.

Hydrochinidinevrije Chinidine.

1. 2. 36.

Gewicht Kat 2600 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	164	140	+	10 sec.
5	160	140	+	1 sec.
10	140	120	+	0
15	124	80	+	2 sec.
20	116	50	+	voortdurend
25	100	0	0	0
30	80	0	0	0
35	32	0	0	0

Met het oog op deze lange tusschentijd is het dubieus, of dit wel een gevolg is geweest van het inspuiten.

Levert de intraveneuze injectie een therapeutisch effect op, dan is het resultaat altijd na 10—20 seconden waarneembaar, in welk tijdsbestek tevens de daling van de slagfrequentie optreedt, zooals bij mijn experimenten in meerdere tientallen gevallen voorgekomen is.

De dosis kan nog worden verhoogd tot 35 mgr., voordat het hart onregelmatig gaat pulseeren en stilstaan.

Beide tabellen zijn een greep uit de vele gelijkkluidende experimenteele gegevens, en geven een duidelijke aanwijzing, dat aan het chemisch zuivere chinidine geen groote waarde kan worden toegeschreven ten aanzien van beïnvloeding van boezemfibrilleeren.

9. Hydrochinidine.

De resultaten die hiermee verkregen werden, waren over het algemeen zeer goed te noemen.

Meestal was inspuiting van 5 mgr. voldoende om nafibrilleeren geheel te verhinderen. Een enkele maal trad na de eerste inspuiting opnieuw gedurende korte tijd nafibrilleeren op, maar na de tweede inspuiting van 5 mgr. bleef altijd het nafibrilleeren voorgoed achterwege. Bij deze dosis trad een geringe frequentievermindering op, ook de prikkelbaarheid nam af. Na toediening van groote doses hydrochinidine ontstond een sterkere daling van de slagfrequentie en sterke afname van de gevoeligheid voor faradische stroom.

Ik moge dit met enkele voorbeelden toelichten.

Hydrochinidine.

9. 7. 35.

Gewicht Kat 3400 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	200	155	+	3 sec.
5	162	155	+	0
10	132	150	+	0
15	148	140	+	0
20	126	130	+	0
25	126	95	+	0
30	120	85	+	0
35	102	0	0	0
40	†			

Na 5 mgr. kon met dezelfde prikkelsterkte weer fibrilleeren van de boezems opgewekt worden, echter niet gevolgd door nafibrilleeren. Ook na verdere prikkeling bleef nafibrilleeren altijd achterwege. Na 35 mgr. waren de boezems niet meer faradisch te prikkelen, terwijl na 40 mgr. het hart bleef stilstaan.

Hydrochinidine.

19. 2. 36.

Gewicht Kat 3300 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	160	180	+	8 sec.
5	160	150	+	0
10	152	100	+	0
15	140	60	+	0
20	140	0	0	0
25	124	0	0	0
30	112	0	0	0
35	112	0	0	0
40	100	0	0	0
45	88	0	0	0
50	84	0	0	0
55	80	0	0	0
60	96	0	0	0
65	84	0	0	0
70	60	0	0	0
75	44	0	0	0
	†			

Ook in dit experiment was 5 mgr. voldoende om het optreden van nafibrilleeren te verhinderen, hoewel de prikkelsterkte werd opgevoerd. Na 20 mgr. was de prikkelbaarheid zoodanig afgenomen, dat de sterkste faradische prikkeling geen fibrilleeren meer kon opwekken. Het duurde totdat 75 mgr. ingespoten was, voordat het hart het opgaf.

In een groote reeks experimenten kreeg ik altijd dergelijke uitkomsten.

In een uitzonderingsgeval was het resultaat iets minder gunstig, waarvan het verloop hier wordt weergegeven.

Hydrochinidine.

1. 8. 35.

Gewicht Kat 3000 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	180	155	+	2—3 sec.
5	180	155	+	1 "
10	164	155	+	0 "
15	160	155	+	0
20	160	155	+	0
25	132	135	+	0
30	115	110	+	0
35	102	100	+	0
40	†			

In dit experiment was dus 10 mgr. hydrochinidine noodig om het nafibrilleeren der boezems te voorkomen. De kamerfrequentie vertoonde een langzame daling, de prikkelbaarheid nam pas af bij een doseering boven de 20 mgr. Tot het laatst toe was fibrilleeren te verkrijgen.

Ook in eenige gevallen, waarbij de boezems in een voortdurende fibrilleertoestand verkeerden, werd 5 mgr. hydrochinidine ingespoten, waarop direct de normale werkzaamheid werd hervat.

Hydrochinidine.

15. 8. 35.

Gewicht Kat 2700 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	156	155	+	voortdurend
5	120	155	+	0
10	152	155	+	0
15	136	155	+	0
enz.				

Na de eerste faradische prikkeling van de boezems ontstond een toestand van voortdurend nafibrilleeren. Toen dit ongeveer 10 minuten had geduurd, werd 5 mgr. hydrochinidine ingespoten, waarop na 10 seconden de gewone rhythmische contracties werden hervat, waarbij de frequentie daalde tot 120. Met dezelfde prikkelsterkte was nog wel fibrilleeren op te wekken, maar nafibrilleeren bleef achterwege. Dit hart kon 50 mgr. verdragen, voordat het onregelmatig werd en stilstond. Gedurende het geheele experiment trad geen enkele keer nafibrilleeren op.

Lagere doses hydrochinidine dan 5 mgr. bleken in verschillende experimenten geen therapeutisch effect te hebben, zooals kan worden toegelicht met onderstaande tabel.

Hydrochinidine.

23. 8. 35.

Gewicht Kat 2500 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	160	155	+	2—3 sec.
2.5	188	155	+	1 "
5	180	155	+	1 "
7.5	160	150	+	0 "
10	160	140	+	1 sec.
12.5	160	140	+	0

Na toediening van 2.5 mgr. hydrochinidine gaan de boezems nog 1 seconde nafibrilleeren. Na 10 mgr. treedt zelfs nog gedurende 1 seconde nafibrilleeren op.

In dit geval duurde het echter 15 minuten na de eerste inspui-

ting, voordat een dosis van 10 mgr. in de bloedbaan was gebracht.

Chinine en chinidine worden snel in het lichaam afgebroken en verwijderd. Het is mogelijk, dat hydrochinidine in het organisme hetzelfde lot ondergaat, zoodat dan de concentratie van hydrochinidine in het circuleerende bloed niet die hoogte zou hebben bereikt als na twee injecties van 5 mgr. tegelijk, zooals bij de andere experimenten.

Na 12.5 mgr. begonnen de kamers te fibrilleeren en stond het hart langzamerhand stil.

Om dus nafibrilleeren te verhinderen kan meestal met een dosis van 5 mgr. hydrochinidine worden volstaan. Inspuiting van 10 mgr. voorkomt het nafibrilleeren met zekerheid, zooals in 13 experimenten werd vastgesteld. Om voortdurend nafibrilleeren te doen eindigen bleek 5 mgr. voldoende te zijn.

Door mondelinge mededeeling van Prof. BIJLSMA in Januari '36 bleek, dat in Utrecht door SANCHES ook experimenten over de werking van hydrochinidine en hydrochinidinevrije chinidine op het fibrilleeren verricht waren. Voor zoover uit dit mondelinge onderhoud kon worden geconcludeerd, zijn zijn resultaten identiek met de onze.

10. Cinchonidine.

Dit alkaloid bleek ook een zeer gunstige werking uit te oefenen. Na inspuiting van een kleine dosis volgt een daling van de slagfrequentie, de prikkelbaarheid neemt af, nafibrilleeren treedt niet meer op. Toediening van 5 mgr. cinchonidine is voldoende om het optreden van nafibrilleeren te verhinderen.

Na toediening van grootere doses treedt een geringe verdere daling van de kamerfrequentie op, fibrilleeren van de boezems is dan meestal nog wel tevoorschijn te roepen, maar nafibrilleeren treedt niet meer op.

In vijf experimenten werden ongeveer dezelfde uitkomsten verkregen.

Cinchonidine.

14. 2. 36.

Gewicht Kat 2800 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	164	150	+	3-5 sec.
5	140	140	+	0
10	132	130	+	0
15	124	130	+	0
20	120	110	+	0
25	120	110	+	0
30	104	60	+	0
35	104	60	+	0
40	100	60	+	0
45	100	40	+	0
50	92	0	+	0
55	76	0	0	0
60	56	0	0	0
65	52	0	0	0
70	†			

Na toediening van 5 mgr. was geen nafibrilleeren meer op te wekken, hoewel de prikkel nog iets versterkt moest worden om fibrilleeren te veroorzaken. Na 55 mgr. was met de sterkste prikkel geen fibrilleeren meer tevoorschijn te roepen. Na 70 mgr. stond het hart stil. De slagfrequentie was geleidelijk gedaald, de prikkelbaarheid was ook langzamerhand afgenomen.

In het volgende geval was de prikkelbaarheid van de boezems zeer snel afgenomen.

Cinchonidine.

27. 8. 35.

Gewicht Kat 3200 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	220	100	+	3—5 sec.
5	120	100	+	0
10	120	100	+	0
15	120	0	0	0
20	120	0	0	0
25	120	0	0	0
30	120	0	0	0
35	120	0	0	0
40	90	0	0	0
45	60	0	0	0

Na inspuiting van 5 mgr. cinchonidine daalde de kamerfrequentie tot 120, de prikkelsterkte behoefde niet te worden opgevoerd, om fibrilleeren van de boezems op te wekken. Na fibrilleeren trad niet meer op. Na toediening van 15 mgr. was de prikkelbaarheid van de boezems zoover afgenomen, dat de sterkste faradische prikkel geen fibrilleeren meer kon tevoorschijn roepen. Na toediening van 25 mgr. begonnen de kamers onregelmatig te pulseeren, af en toe vielen er slagen uit. Na 35 mgr. werd de onregelmatigheid grooter, hoewel het opvallend was, dat de slagfrequentie van de kamers, al die tijd constant op 120 per minuut bleef. Na 40 mgr. te hebben ingespoten, volgde een flinke frequentiedaling en trad bigeminie op en na 45 mgr. werd het hart zoo slecht, dat het ging stilstaan.

Er werden 5 experimenten verricht met cinchonidine. In alle gevallen was 5 mgr. voldoende om het optreden van nafibrilleeren te verhinderen. Het hart bleef daarbij steeds in een goede conditie en kon een flinke dosis cinchonidine verdragen, voordat het onregelmatig ging pulseeren of dilatatie vertoonde.

11. Hydrocinchonidine.

Dit alkaloid bleek veel minder werkzaam te zijn, dan cinchonidine, hoewel van een beïnvloeding van het boezemfibrilleeren toch nog wel kan worden gesproken.

Na toediening van een kleine dosis treedt een frequentiedaling op. De gevoeligheid voor faradische stroomen blijft gelijk. Het opgewekte boezemfibrilleeren, wordt na wegnemen van de prikkelelectrode bijna altijd nog gevolgd door een kortdurend nafibrilleeren. Na hoogere doseering treedt een sterkere verlangzaming van de slagfrequentie op, de prikkelbaarheid van de boezems daalt maar weinig. Nafibrilleeren treedt dan meestal niet meer op. Wordt de dosis hydrocinchonidine nog meer verhoogd, dan komt vaak weer nafibrilleeren voor den dag.

Een voorbeeld volgt hier:

Hydrocinchonidine.

22. 2. 36.

Gewicht Kat 3300 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	220	100	+	3—5 sec.
5	200	100	+	2—3 „
10	172	100	+	0
15	156	100	+	0
20	144	100	+	1 sec.
25	136	80	+	0
30	120	80	+	0
35	104	50	+	0
40	104	30	+	10 sec.
45	100	0	+	5 „
50	60	0	0	0

Na inspuiting van 5 mgr. was de prikkelbaarheid van de boezems gelijk gebleven. Het opgewekte fibrilleeren werd weer gevolgd door enkele seconden nafibrilleeren. De slagfrequentie vertoonde een geringe daling. Na een dosis van 10 mgr. was de frequentie van de kamers nog meer gedaald. Met dezelfde faradische prikkel was weer fibrilleeren van de boezems op te wekken, dat nu niet meer werd gevolgd door nafibrilleeren. Na het toedienen van 20 mgr. hydrocinchonidine was dezelfde prikkelsterkte nog in staat om fibrilleeren van de boezems te veroorzaken en trad hier weer gedurende 1 seconde nafibrilleeren op.

Na 25 mgr. moest voor het eerst een sterkere faradische prikkel aangewend worden om boezemfibrilleeren te kunnen opwekken. Na toediening van 40 mgr. was de slagfrequentie al tamelijk langzaam geworden, de prikkelsterkte moest aanzienlijk worden opgevoerd en het fibrilleeren tijdens de faradisatie van de boezems werd gevolgd door 10 seconden lang aanhoudend nafibrilleeren. Het hart was toen ook al gedilateerd en verkeerde dus in een slechte toestand. Na toediening van 50 mgr. was de slagfrequentie van de kamers zeer langzaam en werd de sterkste faradische prikkel niet meer beantwoord. De boezems pulseerden nog regelmatig, maar in een veel sneller tempo dan de kamers. De ventrikelwerking werd dan spoedig irregulair en het hart stond toen stil.

In dit experiment was dus 10 mgr. hydrocinchonidine in staat het optreden van nafibrilleeren te voorkomen, hoewel de boezems nog even prikkelbaar bleven als vóór de toediening. In het verdere verloop van het experiment trad evenwel nog twee keer nafibrilleeren op.

Na 50 mgr. reageerden de atria niet meer op de sterkste faradische prikkels, maar dan stond het hart ook al stil.

Een soortgelijk resultaat verkreeg ik in het volgende experiment.

Hydrocinchonidine.

20. 2. 36.

Gewicht Kat 2850 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	128	185	+	voortdurend
5	152	150	+	0
10	128	140	+	0
15	116	140	+	0
20	104	0	+	0
25	100	0	0	0
30	112	0	0	0
35	88	0	0	0
40	92	0	0	0
45	†			

Na de eerste faradisatie bij een klosafstand van 185 mM., bleven de boezems voortdurend fibrilleeren. Toen dit ongeveer 10 minuten geduurd had, werd 5 mgr. hydrocinchonidine ingespoten, met het gevolg, dat 10 seconden na de inspuiting het fibrilleeren plotseling ophield en plaats maakte voor de normale rhythmische contracties. Er was evenwel een versnelde hartwerkzaamheid ontstaan. Om fibrilleeren op te wekken moest de prikkel versterkt worden, nafibrilleeren trad nu niet meer op. Na toediening van 20 mgr. kon met de sterkste faradische prikkeling nog juist fibrilleeren worden tevoorschijn geroepen, terwijl na een verhooging van de dosis met nog 5 mgr. de boezems niet meer tot fibrilleeren konden worden aangezet.

Heelemaal ongevoelig voor prikkeling waren de atria nog niet, want tijdens de prikkeling trad een volkomen regelmatige tachycardie op van 152 slagen per minuut, die ook na de prikke-

ling voortduurde. Na de volgende inspuiting werd het tempo geleidelijk langzamer tot 112 slagen per minuut. Na inspuiting van 35 mgr. hydrocinchonidine volgde een flinke daling van de kamerfrequentie en ging het hart dilateeren. Een dosis van 45 mgr. per Kg. kat werd niet meer verdragen, het hart stond dan stil.

In dit experiment kon dus 5 mgr. hydrocinchonidine het optreden van nafibrilleeren verhinderen en was 25 mgr. noodig om de boezems ongevoelig te maken voor faradische stroomen. De dosis die het hart tenslotte deed stilstaan lag 20 mgr. hoger.

In een derde experiment kreeg ik soortgelijke uitkomsten.

12. Cinchonine.

Cinchonine bleek zeer weinig invloed op het boezemfibrilleeren uit te oefenen. Een dosis van 5 of 10 mgr. heeft niet de minste uitwerking wat betreft slagfrequentie, prikkelbaarheid of nafibrilleeren. Na toediening van een grootere hoeveelheid treedt tenslotte wel een zekere vergiftiging op, zich uitend in een afname van de kamerfrequentie en de prikkelbaarheid, maar het boezemfibrilleeren werd er niet of zeer weinig door beïnvloed.

Onderstaande tabel geeft dit duidelijk weer:

Cinchonine.

21. 8. 35

Gewicht Kat 2500 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	160	155	+	voortdurend
5				gaat door
10				gaat door
15	160	155	+	2—3 sec.
20	140	140	+	0
25	140	140	+	2—3 sec.
30	140	140	+	2—3 "
35	140	140	+	3—4 "
40	132	140	+	0 "
45	122	140	+	0
50	120	100	+	3 minuten
55	120	100	+	0
60	108	100	+	0
65	†			

Na de eerste faradische prikkeling, bij een klosafstand van 155 mM. bleven de boezems voortdurend nafibrilleeren. Er werd 10 minuten gewacht en vervolgens 5 mgr. cinchonine ingespoten, waarvan de fibrilleerende boezems zich niets aantrokken. De dosis werd toen verhoogd tot 10 mgr., hetgeen evenmin in staat was het fibrilleeren der boezems te doen eindigen. Ook na 15 mgr. cinchonine ingespoten te hebben, fibrilleerden de atria nog steeds door in hetzelfde tempo. Nu werd aan de boezems een korte faradische prikkel toegediend, waarvan het gevolg was, dat het fibrilleeren plotseling eindigde en de boezems weer normaal gingen contraheeren. De slagfrequentie bedroeg toen nog steeds 160. Dezelfde prikkelsterkte was toen weer voldoende om de boezems opnieuw te laten fibrilleeren, waarna nog gedurende 2—3 seconden nafibrilleeren optrad. Ook na verhoging van de dosis cinchonine was met een weinig versterkte faradische prikkeling nog steeds nafibrilleeren tevoorschijn te brengen. Na 50 mgr. trad bij een klosafstand van 100 mM. weer een drie minuten lange fibrilleertoestand van de boezems in. Na een dosis van 65 mgr. gingen de kamers spontaan fibrilleeren, terwijl de boezems stilstonden. Na eenige minuten stond het hart stil.

We zien hier dus, dat zelfs bij een hoge dosis cinchonine nog nafibrilleeren optrad, waarbij de prikkelbaarheid was afgenomen tot een klosafstand van 100 mM.

Van cinchonine gaat dus geen of zeer weinig invloed uit op het boezemfibrilleeren.

13. Hydrocinchonine.

Ook de hydroverbinding van cinchonine bleek geen of zoo goed als geen invloed uit te oefenen op het boezemfibrilleeren. Na toediening van een kleine dosis blijft de prikkelbaarheid gelijk. Er volgt een geringe daling van de slagfrequentie. De boezems blijven nog eenige tijd na het wegnemen van de electrode fibrilleeren. Ook bij de hoogere doses treedt telkens weer nafibrilleeren op en blijft de prikkelbaarheid vrijwel gelijk. De slagfrequentie blijft vrijwel onveranderd, vertoont een geringe daling.

Het volgende lijstje illustreert de werking van hydrocinchonine.

Hydrocinchonine.

16. 7. 35.

Gewicht Kat 3200 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	160	155	+	2-5 sec.
5	146	155	+	1 "
10	136	155	+	0
15	160	145	+	0
20	160	135	+	0
25	160	130	+	voortdurend
30	170	120	+	voortdurend
35	108	0	0	0
40	†			

Na inspuiting van 5 mgr. trad een geringe daling van de slagfrequentie op. Fibrilleeren kon met dezelfde prikkelsterkte weer worden opgewekt, en er volgde gedurende 1 seconde nafibrilleeren. Na 10 mgr. was fibrilleeren nog op te wekken met dezelfde prikkelsterkte, er trad evenwel geen nafibrilleeren meer op, maar een versnelde hartwerkzaamheid van 220 slagen per minuut. Werd de dosis weer met 5 mgr. verhoogd, dan daalde plotseling de slagfrequentie tot 160. Na 25 mgr. moest de klosafstand worden verkleind tot 130 mM. om fibrilleeren te kunnen opwekken. De boezems bleven er dan mee doorgaan na ophouden van de prikkeling. De volgende inspuiting had tot gevolg, dat 10 seconden later de normale werkzaamheid weer werd hervat. De secundaire klos moest nu weer 10 mM. verder worden ingeschoven om de boezems te doen reageeren op faradische prikkels, waarvan het gevolg was, dat zij opnieuw bleven nafibrilleeren. Na de volgende inspuiting werd het gewone rythme weer hervat. In het geheel was nu dus 35 mgr. toedienend. Met de sterkste faradische prikkels was nu geen fibrilleeren meer tevoorschijn te roepen, maar een tachysystolie van de kamers, met een frequentie van 285. De boezems pulseerden toen zeer langzaam en onregelmatig. Na toediening van 40 mgr. bleef het hart stilstaan en vertoonden zich nog enkele fibrillaire contracties van de hartpunt.

Hydrocinchonine werkt dus in het experiment weinig op het boezemfibrilleeren.

14. Apochinine.

Een sterke invloed op boezemfibrilleeren bleek deze stof niet te hebben.

Toediening van een kleine dosis veroorzaakt een flinke daling van de slagfrequentie, de prikkelbaarheid blijft gelijk, nafibrilleeren verdwijnt meestal niet. Na toediening van een grootere dosis gaat de frequentie langzaam naar beneden, terwijl ook de gevoeligheid voor faradische prikkels geleidelijk afneemt. Nafibrilleeren treedt evenwel af en toe nog op.

Het volgende protocol moge de werking van apochinine verduidelijken.

Apochinine.

20. 8. 35.

Gewicht Kat 3600 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	188	155	+	voortdurend
5	140	155	+	0
10	140	155	+	voortdurend
15	120	110	+	0
20	120	110	+	0
25	120	100	+	0
30	100	90	+	0
35	100	0	0	0
40	92	0	0	0
45	80	0	0	0
50	†			

In dit experiment bleven de boezems voortdurend nafibrilleeren tengevolge van de eerste faradische prikkeling. Na inspuiting van 5 mgr. werd direct het normale slagtempo weer opgenomen, waarbij echter de slagfrequentie gedaald was van 188 tot 140. Met dezelfde prikkelsterkte kon toen weer fibrilleeren worden opgewekt, evenwel niet gevolgd door nafibrilleeren. Na 10 mgr. was de prikkelbaarheid nog gelijk gebleven en werd het fibrilleeren van de boezems na wegnemen van de electrode voortgezet. Tijdens deze fibrilleertoestand werd opnieuw 5 mgr. apochinine ingespoten waarvan het gevolg was, dat het normale slagtempo weer werd hervat. Nu was ook de

prikkelbaarheid afgenomen en moest de secundaire klos tot 110 mM. worden ingeschoven om weer fibrilleeren te kunnen opwekken. Nafibrilleeren trad nu echter niet meer op, maar wel een tachysystolie van 250 slagen per minuut. Werden dan de boezems opnieuw faradisch geprikkeld, dan gingen ze weer fibrilleeren, dat na het wegnemen van de prikkelelectrode direct in het normale rythme overging. Na 20 mgr. had faradisatie van de boezems weer een zeer snelle tachysystolie tot gevolg, die na het verhoogen van de dosis apochinine plotseling weer in het langzamere rythme overging.

Na 35 mgr. bleken de boezems niet meer te reageeren op de sterkste faradische stroom. De dosis apochinine kon toen nog met 15 mgr. worden verhoogd, voordat het hart het opgaf.

In dit experiment was dus 15 mgr. apochinine in staat om het optreden van nafibrilleeren te verhinderen, tachycardiën traden echter wel op.

Van een zeer gunstige beïnvloeding door het apochinine van boezemfibrilleeren kan dus niet worden gesproken.

15. Aethylhydrocupreine.

Dit alkaloid bleek behoorlijk goede antifibrilleereigenschappen te bezitten. Na toediening van een kleine dosis gaat de slagfrequentie van de kamers afnemen, de prikkelbaarheid blijft vrijwel gelijk. Nafibrilleeren komt meestal niet meer voor. Ook na toediening van grootere doses blijft het hart steeds in goede conditie en pulseert krachtig en regelmatig door, terwijl nafibrilleeren meestal niet is tevoorschijn te roepen.

De volgende tabel geeft een indruk van het resultaat van de experimenten met aethylhydrocupreine (zie blz. 39).

Bleven de boezems vóór de inspuiting een behoorlijke tijd nafibrilleeren, na toediening van 5 mgr. kwam nafibrilleeren niet meer voor. De slagfrequentie was niet gedaald, de prikkelbaarheid was dezelfde gebleven. Na 15 mgr. reageerden de boezems op een faradische prikkel met fibrilleeren, nafibrilleeren trad niet op, maar een frequentieverhoging tot 200 was het gevolg. Herhaalde faradische prikkeling gaf telkens weer boezemfibrilleeren, dat na wegnemen van de elektrode onmiddellijk gevolgd werd door een tachysystolie van het geheele hart. Nadat 20 mgr.

Aethylhydrocupreine.

4. 1. 36.

Gewicht Kat 2600 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	140	155	+	10 sec.
5	140	155	+	0
10	120	140	+	0
15	120	130	+	0
20	120	110	+	1 sec.
25	112	80	+	0
30	112	0	+	0
35	160	0	0	0
40	160	0	0	0
45	80	0	0	0
50	80	0	0	0
55	140	0	0	0
60	80	0	0	0
65	104	0	0	0
70	80	0	0	0
	†			

was ingespoten werd plotseling de normale frequentie weer opgenomen, de inductieklos moest toen weer wat worden ingeschoven om fibrilleeren van de atria op te wekken, deze keer gevolgd door één seconde lang nafibrilleeren. Na 30 mgr. trad weer een tachycardie op met een frequentie van 160, in aansluiting aan het fibrilleeren der boezems. Na 35 mgr. was met de sterkste faradische prikkels geen boezemfibrilleeren meer te verkrijgen. Na 50 mgr. aethylhydrocupreine trad, in aansluiting aan de faradisatie van de boezems, een frequentiestijging op tot 140, die ook bleef bestaan toen de dosis aethylhydrocupreine weer met 5 mgr. werd verhoogd. Toen 60 mgr. toegediend was, daalde de slagfrequentie weer tot het normale en was de tachycardie dus voorbij. De kamers begonnen toen onregelmatig te kloppen door het optreden van extrasystolen. Na 65 mgr. was de slagfrequentie weer volkomen regulair en was het tempo gestegen tot 104. Toen 70 mgr. aethylhydrocupreine ingespoten was werd het hart slechter, de boezems en de kamers pulseerden onafhankelijk van elkaar, de contracties werden oppervlakkig en zeer onregelmatig en het slot was, dat het hart in een sterk gedilateerde toestand stilstond.

In dit experiment was dus 5 mgr. aethylhydrocupreine voldoende om het optreden van nafibrilleeren te verhinderen.

Er was 35 mgr. noodig om de boezems voor een faradische stroom ongevoelig te maken.

In een tweede experiment werden ook goede resultaten gezien van aethylhydrocupreinetoediening.

Aethylhydrocupreine.

6. 1. 36.

Gewicht Kat 2900 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	160	155	+	1—2 sec.
5	116	155	+	0
10	100	140	+	0
15	92	140	+	0
20	88	130	+	0
25	88	110	0	0
30	200	0	0	0
35	176	0	0	0
40	84	0	0	0
45	84	0	0	0

Na het openen van het pericard bleek het hart onregelmatig te pulseeren, met extrasystolen. Na de eerste 5 mgr. volgde een flinke daling van de slagfrequentie. Met dezelfde prikkelsterkte als vóór de toediening van het medicament, kon weer fibrilleeren van de boezems worden opgewekt. Nafibrilleeren trad echter niet meer op, de extrasystolen bleven bestaan. Na 10 mgr. daalde de slagfrequentie tot 100 en pulseerden de kamers volkomen regelmatig, de extrasystolen waren verdwenen. De prikkelsterkte moest iets worden opgevoerd om weer fibrilleeren te kunnen opwekken, dat onmiddellijk ophield, toen de prikkelelectrode weggenomen werd. Na 25 mgr. was de kamerfrequentie gedaald tot 88 slagen per minuut. De inductieklos moest tot 110 mM. worden ingeschoven om effect te bereiken. Fibrilleeren van de boezems trad evenwel niet op, wel echter een tachycardie van 200 slagen per minuut, die voortging als de prikkeling ophield. Werd de prikkel nu versterkt, dan trad nog geen fibrilleeren op, zelfs niet toen de klosafstand tot nul teruggebracht was. Opnieuw inspuiten van 5 mgr. aethylhydrocupreine

had geen uitwerking, de tachycardie ging ongestoord door. Toen 35 mgr. ingespoten was werd het tempo van de hartwerkzaamheid wel lager, maar was toch nog veel te snel. De volgende injectie van 5 mgr. beëindigde de aanval van tachycardie en het slagtempo werd onmiddellijk na de inspuiting teruggebracht tot 84. Na 45 mgr. werd de hartwerkzaamheid onregelmatig. Verdere toediening was onmogelijk, daar geen aethylhydrocupreine meer voorhanden was.

Bij dit proefdier was dus weer een dosis van 5 mgr. aethylhydrocupreine voldoende om het optreden van nafibrilleeren te verhinderen, hoewel de prikkelbaarheid gelijk gebleven was. 10 mgr. deed de extrasystolen verdwijnen en 25 mgr. voorkwam het optreden van boezemfibrilleeren tijdens faradische prikkeling met de sterkst mogelijke stroom. Het hart neigde echter nog wel naar aanvallen van tachycardie.

16. Chitenyl-hydraside.

Deze verbinding bleek zeer weinig werkzaam te zijn ten opzichte van boezemfibrilleeren. De slagfrequentie daalt zeer langzaam en geleidelijk. De prikkelbaarheid van de boezems vermindert in het geheel niet. Fibrilleeren is altijd op te wekken, ook na toediening van groote doses, terwijl bijna altijd weer nafibrilleeren optreedt.

De volgende tabel geeft duidelijk weer, dat dit chininederivaat weinig of geen werking dienaangaande bezit (zie blz. 42).

De eerste inspuiting van 5 mgr. werd gevolgd door een geringe stijging van de kamersfrequentie. Bij hogere doseering trad een langzame daling op. De kloofafstand kon gedurende het heele experiment vrijwel gelijk blijven. Tusschen 60 en 80 mgr. werd geen nafibrilleeren meer verkregen, later trad dit echter wel weer op. Toen 90 mgr. toegediend was, begon het hart onregelmatig te pulseeren, en na 95 mgr. ging het sterk gedilateerd stilstaan.

Uit dit experiment blijkt duidelijk, dat we hier met een zoo goed als onwerkzame chinineverbinding te doen hebben.

Chitenyl-hydraside.

7. 1. 36.

Gewicht Kat 2500 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	180	155	+	3 sec.
5	200	155	+	3—5 "
10	180	155	+	2 "
15	160	155	+	1 "
20	160	155	+	2—3 "
25	160	155	+	3 "
30	160	155	+	3 "
35	144	155	+	3 "
40	144	155	+	5 "
45	140	155	+	3 "
50	140	155	+	3 "
55	140	155	+	0.5—1 "
60	128	155	+	0
65	120	155	+	0
70	128	155	+	0
75	124	155	+	0
80	120	155	+	0
85	80	130	+	1 sec.
90	80	130	+	1 "
95	†			

17. *Epichinine.*

Deze verbinding bleek een funeste invloed op de hartswerking te bezitten. Een kleine dosis is al voldoende, om de hartspier zoodanig te beschadigen dat hartstilstand optreedt, terwijl kort te voren nog neiging bestaat om te gaan fibrilleeren.

Een indruk van de uitwerking van epichinine geeft de volgende tabel:

Epichinine.

20. 11. 35.

Gewicht Kat 2200 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	240	155	+	voortdurend
5	200	140	+	voortdurend
10	†			

Na de eerste faradische prikkeling bleven de boezems voortdurend nafibrilleeren. Toen dit ongeveer 10 minuten geduurd had, werd 5 mgr. epichinine ingespoten, waarop direct de normale rhythmische contracties werden hervat. Het hart was toen nog in een goede toestand, de slagfrequentie vertoonde een flinke daling en met een geringe versterking van de faradische prikkel was weer boezemfibrilleeren op te wekken, dat voortduurde na het wegnemen van de prikkelelectrode. Na 5 minuten werd weer 5 mgr. epichinine ingespoten, 20 seconden later verdween het fibrilleeren, er volgden nog enkele langzame slagen, waarna het hart stilstond.

Een tweede experiment leverde hetzelfde resultaat op.

Dit chininederivaat werkt dus te toxisch op het hart in.

18. Aminohydrochinine.

Dit alkaloid oefende een vrij gunstige werking uit op het boezemfibrilleeren. Na toediening van een kleine dosis treedt een sterke verlangzaming van het slagtempo op, de prikkelbaarheid vermindert ook sterk, terwijl nafibrilleeren nog maar als uitzondering optreedt. Bij hoogere doseering volgt een geleidelijke daling van het kamertempo, de gevoeligheid van de boezems voor faradische prikkels daalt spoedig tot nul, het opwekken van fibrilleeren is dan onmogelijk geworden.

De volgende tabel diene ter illustratie:

Aminohydrochinine.

25. 2. 36.

Gewicht Kat 2900 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	180	150	+	3 sec.
5	132	120	+	1 ,
10	120	60	+	0
15	112	0	+	0
20	100	0	0	0
25	96	0	0	0
30	84	0	0	0
35	80	0	0	0
40	72	0	0	0
45	64	0	0	0
50	†			

Na de eerste inspuiting van 5 mgr. trad een flinke daling van de slagfrequentie op, de inductieklos moest tot 120 mM. worden ingeschoven, om fibrilleeren te kunnen opwekken, gevolgd door één seconde lang nafibrilleeren.

Na toediening van 10 mgr. kwam geen nafibrilleeren meer voor, hoewel de prikkel flink versterkt werd. Zoodra de prikkeling ophield, werd onmiddellijk het normale tempo weer opgenomen. Na 15 mgr. was met de allersterkste prikkel nog juist fibrilleeren van de boezems op te wekken, terwijl 20 mgr. in staat was de atria voor de sterkste faradische stroom ongevoelig te maken.

Na 25 mgr. ging het hart dilateeren, bij hoogere doseering werden de contracties slecht en oppervlakkig, bigeminie trad op en na 50 mgr. bleef het hart stilstaan.

In een tweede experiment waren de resultaten als volgt:

Aminohydrochinine.

28. 2. 36.

Gewicht Kat 2800 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	200	130	+	3—5 sec.
5	140	130	+	0
10	112	100	+	0
15	100	0	+	0
20	88	0	+	0
25	80	0	0	0
30	76	0	0	0
35	76	0	0	0
40	†			

Na inspuiting van de eerste 5 mgr. trad weer een flinke daling op van de slagfrequentie. Met dezelfde prikkelsterkte kon weer fibrilleeren worden opgewekt, maar dit werd niet gevolgd door nafibrilleeren. Toen 15 mgr. ingespoten was, daalde de kamerfrequentie tot 100, de sterkste faradische prikkel kon nog juist de boezems tot fibrilleeren aanzetten, maar nafibrilleeren bleef weer achterwege. Na het ophouden van de prikkeling vertoonde het hart 1 minuut lang tachysystolie, dat plotseling weer in het normale slagtempo overging. Er was 25 mgr. noodig om de boezems niet meer te laten reageeren op de sterkste faradische prikkels. Tenslotte bracht 40 mgr. het letale einde voor het hart.

Aminohydrochinine werd nog in drie andere experimenten beproefd, die alle drie soortgelijke resultaten opleverden als hierboven beschreven zijn.

In het experiment heeft dus aminohydrochinine vrij goede antifibrilleereigenschappen en een behoorlijke dosis wordt door het hart verdragen.

19. Aminohydrochinidine.

Deze verbinding oefende ook een behoorlijke werking uit op fibrilleerende boezems. Wanneer een kleine dosis wordt toegediend, volgt een geringe daling van de slagfrequentie, de prikkelbaarheid van de boezems neemt maar weinig af en nafibrilleeren treedt al niet meer op. Wordt de dosis verhoogd dan volgt een geleidelijke daling van de kamerfrequentie, de prikkelbaarheid daalt snel tot nul, en nafibrilleeren treedt niet meer op.

Hier volgen eenige experimenten:

Aminohydrochinidine.

2. 3. 36.

Gewicht Kat 3400 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	180	150	+	6 sec.
5	160	150	+	0
10	140	100	+	0
15	120	100	+	0
20	108	0	0	0
25	88	0	0	0
30	128	0	0	0
35	72	0	0	0

Na inspuiting van 5 mgr. volgde een daling van het slagtempo; met dezelfde prikkelsterkte kon weer fibrilleeren van de boezems worden opgewekt, evenwel niet gevolgd door nafibrilleeren. Na 10 mgr. daalde de slagfrequentie opnieuw en de inductieklos moest tot 100 mM. worden ingeschoven om de boezems te laten fibrilleeren. Toen 20 mgr. ingespoten was, had de sterkste

prikkel geen fibrilleeren meer tot gevolg, maar trad een tachysystolie van de boezems op, de kamers pulseerden in het halve tempo (2—1 rythme), ook nadat met de prikkeling opgehouden was. Na 4 minuten ontstond weer spontaan het normale tempo.

Na 25 mgr. had prikkeling weer tachycardie tot gevolg, dat bleef voortbestaan na de volgende inspuiting. Het hart ging toen dilateeren, er vielen kamerslagen uit, even later trad bigeminie op. Toen 35 mgr. toegediend was, werd de hartfunctie steeds slechter en kwam het hart langzamerhand tot stilstand.

Aminohydrochinidine.

3. 3. 36.

Gewicht Kat 3500 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	180	140	+	3 sec.
5	160	120	+	0
10	140	80	+	0
15	132	0	+	0
20	104	0	0	0
25	96	0	0	0
30	84	0	0	0
35	80	0	0	0
40	80	0	0	0
45	64	0	0	0
50	†			

Na de eerste 5 mgr. daalde de slagfrequentie van 180 tot 160. De inductieklos moest tot 120 worden ingeschoven om boezemfibrilleeren op te wekken. Hierna volgde evenwel geen nafibrilleeren. Toen 15 mgr. toegediend was, kon met de sterkste faradische stroom nog juist fibrilleeren van de boezems worden opgewekt, dat direct na ophouden van de prikkeling eindigde.

Na 20 mgr. was het opwekken van fibrilleeren onmogelijk geworden. Bij verdere toediening daalde de slagfrequentie steeds meer, totdat bij 50 mgr. het hart stilstand.

In beide beschreven experimenten kon dus een dosis van 5 mgr. aminohydrochinidine het optreden van nafibrilleeren verhinderen. In een derde experiment was 10 mgr. aminohydrochinidine noodig om het nafibrilleeren te voorkomen. In alle drie

gevallen was 20 mgr. noodzakelijk om de boezems ongevoelig te maken voor faradische stroomen.

Dus ook aminohydrochinidine heeft een duidelijke werking bij boezemfibrilleeren.

20. Aminohydrocinchonidine.

Van deze verbinding bleek weinig invloed op het boezemfibrilleeren uit te gaan, zooals uit onderstaande experimenten moge blijken.

Aminohydrocinchonidine.

4. 3. 36.

Gewicht Kat 4850 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	200	150	+	5 sec.
5	192	150	+	0
10	160	100	+	voortdurend
15	140	0	0	0
20	40	0	0	0
25	†			

Na insputting van 5 mgr. volgde een zeer geringe daling van de slagfrequentie, de inductieklos behoefde niet te worden ingeschoven om de boezems tot fibrilleeren aan te zetten, dat evenwel niet gevolgd werd door nafibrilleeren. Na 10 mgr. was de kamerfrequentie flink gedaald en kon fibrilleeren worden opgewekt met een aanzienlijk versterkte prikkel. Na wegnemen van de prikkelelectrode volgde voortdurend nafibrilleeren; 20 seconden na de volgende insputting van 5 mgr. verdween het fibrilleeren en maakte plaats voor de normale contracties. Na 15 mgr. waren de boezems ook door de sterkste faradische stroomen niet meer tot fibrilleeren aan te zetten; het hart begon zeer onregelmatig te pulseeren, nu en dan vielen kamerslagen uit. Toen 20 mgr. toegediend was, kwam het hart in een slechte toestand, ging dilateeren en de kamerfrequentie daalde tot 40 slagen per minuut. Na de volgende 5 mgr. stond het hart stil.

Aminohydrocinchonidine.

4. 3. 36.

Gewicht Kat 2850 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	192	150	+	3-5 sec.
5	140	120	+	0
10	120	100	+	0
15	100	0	0	0
20	†			

Na inspuiting van 5 mgr. volgde direct een flinke daling van het kamerrhythme, de inductieklos moest tot 120 worden ingeschoven om de boezems tot fibrilleeren aan te zetten; nafibrilleeren trad niet meer op. Na 10 mgr. volgde weer een daling van de slagfrequentie, de faradische prikkel moest opnieuw versterkt worden om de boezems tot fibrilleeren aan te zetten, nafibrilleeren trad ook nu niet meer op, evenwel ging na het ophouden van de prikkeling het fibrilleeren der boezems over in een tachycardie. Na de volgende inspuiting werd de hartwerkzaamheid geleidelijk langzamer, totdat na ongeveer één minuut het hart rustig en regelmatig pulseerde met 100 slagen per minuut. Na de inspuiting van 15 mgr., waren de boezems niet meer tot fibrilleeren te krijgen, ook niet met maximale stroomsterkte. Het hart verkeerde nu in slechte toestand, ging dilateeren en pulseerde zeer onregelmatig. Na 20 mgr. stonden de ventrikels stil, de boezems vertoonden nog enkele fibrillaire contracties.

Een derde experiment leverde een dergelijk resultaat op, hier volgde echter telkens weer nafibrilleeren.

Na een betrekkelijk kleine dosis aminohydrocinchonidine was dus al geen fibrilleeren van de boezems meer op te wekken. Het hart verkeerde dan tegelijkertijd in een dusdanig slechte toestand, dat een kleine verhooging van de dosis hartstilstand tot gevolg had.

Eenige bruikbare werking tegen het boezemfibrilleeren kon dus aan aminohydrocinchonidine niet worden toegeschreven.

21. Aminohydrocinchonine.

Ook deze aminoverbinding bleek nagenoeg geen invloed uit te oefenen op de fibrilleerende boezems.

Na de toediening van een kleine dosis wordt het kamertempo meestal iets versneld, de prikkelbaarheid blijft nagenoeg gelijk, het opgewekte fibrilleeren wordt bijna altijd gevolgd door nafi-brilleeren van korte duur. Werd een groote dosis toegediend, dan volgde een geringe daling van de kamerfrequentie, de prikkelbaarheid was meestal sterk gedaald, nafibrilleeren trad evenwel nog vaak op.

Onderstaande tabellen kunnen er een indruk van geven:

Aminohydrocinchonine.

12. 3. 36.

Gewicht Kat 2700 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	128	150	+	voortdurend
5	172	130	+	3 sec.
10	124	80	+	1 min.
15	116	0	0	0
20	104	0	0	0
25	104	0	+	voortdurend
30				gaat door
35				" "
40				" "
45				" "
50				" "
55				" "
60	†			" "

Na de eerste faradische prikkeling bleven de boezems voortdurend nafibrilleeren. Dit had tien minuten geduurd toen 5 mgr. ingespoten werd. Direct na de inspuiting werden de fibrilleerbewegingen grover en grover, totdat na 10 seconden plotseling de normale werking weer optrad. Een flinke stijging van de slagfrequentie volgde nu, fibrilleeren kon weer opgewekt worden met een iets versterkte prikkel, gevolgd door 3 seconden nafi-brilleeren. Na 10 mgr. was het rythme weer tot de norm teruggekeerd, de prikkel moest nu flink versterkt worden om de

boezems tot fibrilleeren aan te zetten. Na de prikkeling gingen de boezems nog 1 minuut door met fibrilleeren. Na 15 mgr. kon de sterkste faradische prikkel de boezems niet meer tot fibrilleeren aanzetten. Toen 25 mgr. toegediend was, kon de allersterkste prikkel weer fibrilleeren van de boezems tevoorschijn roepen, dat bleef doorgaan na het ophouden van de prikkeling. Werd nu de dosis aminohydrocinchonine nog meer verhoogd, dan bleef het fibrilleeren nog steeds doorgaan. Na 50 mgr. fibrilleerden de boezems nog steeds door, het hart was toen gedilateerd, de fibrilleerbewegingen werden grover en langzamer. Na 60 mgr. stonden de kamers stil, de boezems fibrilleerden nog.

In dit experiment deed zich dus het eigenaardige verschijnsel voor, dat na 15 mgr. de boezems niet meer tot fibrilleeren waren aan te zetten. Werd nu de dosis verhoogd tot 25 mgr. en opnieuw geprikkeld, dan reageerden de atria wel weer en bleven doorgaan met fibrilleeren, al werd de dosis therapeuticum ook tot het dubbele opgevoerd. Toen de kamers al stilstonden, fibrilleerden de boezems nog.

In het volgende experiment was eveneens het boezemfibrilleeren niet weg te krijgen met aminohydrocinchonine.

Aminohydrocinchonine.

16. 3. 36.

Gewicht Kat 2950 Gr.

mgr. p. Kg. Kat. intraveneus.	Kamerfre- quentie.	Klosafstand.	Fibrilleeren gedurende prikkeling.	Nafibril- leeren.
0	176	150	+	voortdurend
5	200	130	+	0
10	152	80	+	0
15	140	60	+	0
20	168	0	+	voortdurend
25				gaat door
30	60			" "
35	56			" "
40	44			" "
45	†			" "

Na de eerste faradische prikkeling bleven de boezems voortdurend nafibrilleeren, dat na 10 minuten beëindigd werd door inspuiting van 5 mgr. aminohydrocinchonine.

Duidelijk was waar te nemen hoe na de inspuiting de fibrilleerbewegingen steeds grover werden, totdat plotseling het normale rythme werd hersteld en wel $\frac{1}{2}$ minuut na de inspuiting. Ook hier was de slagfrequentie na de eerste inspuiting toegenomen. De prikkelsterkte behoefde maar weinig te worden opgevoerd om de boezems weer tot fibrilleeren aan te zetten, dat nu evenwel niet meer gevolgd werd door nafibrilleeren. Na 10 mgr. volgde een flinke daling van de slagfrequentie en moest de faradische prikkel aanzienlijk worden versterkt. Na 20 mgr. moest de sterkste prikkel aangewend worden om boezemfibrilleeren te verkrijgen, na het ophouden van de prikkeling bleef het fibrilleeren voortbestaan. Verhooging van de dosis aminohydrocinchonine met telkens 5 mgr. vermocht deze fibrilleer-toestand niet te beëindigen. Toen 30 mgr. toegediend was, gingen de ventrikels sterk dilateeren, pulseerden zeer langzaam en erg onregelmatig, de boezems bevonden zich nog in een heftige fibrilleerbeweging. Na 40 mgr. werden de boezembewegingen steeds langzamer en na 45 mgr. stonden de kamers stil, de boezems vertoonden nog enkele fibrillaire contracties.

In beide beschreven experimenten kon dus boezemfibrilleeren niet worden voorkomen.

Nog twee andere experimenten met aminohydrocinchonine leverden soortgelijke resultaten op.

Aan deze verbinding kan dus practisch geen werking worden toegeschreven.

SAMENVATTING.

De verschillende onderzochte alkaloïden oefenden een zeer ver uiteenlopende werking uit op experimenteel boezemfibrilleeren.

De gewone *handelschinine* leverde maar een matig resultaat op. Ook de speciaal bereide *chemisch zuivere chinine*, zonder eenige verontreiniging van bijproducten, had een soortgelijk effect als de handelschinine.

Chinidine, het gewone handelspraeparaat, bleek wel een vrij goede werking te ontvouwen, maar de resultaten hiermede verkregen, waren verre van schitterend.

Cinchonine leverde geen successen op, in tegenstelling met *cinchonidine*, dat zeer goede antifibrilleereigenschappen bleek te bezitten.

Naast chinine komt in de kinabast in zeer geringe hoeveelheden *hydrochinine* voor. Ook dit werd aan een onderzoek onderworpen. Dit natuurlijke hydrochinine bleek zeer goede antifibrilleereigenschappen te bezitten. Van alle onderzochte verbindingen leverde dit alkaloïd de beste resultaten op.

De door hydroëeren van chinine verkregen hydrochinine bleek dezelfde werking te ontvouwen als het natuurlijke product.

Voorts werden nog twee fracties onderzocht, die afgescheiden waren uit het natuurlijke, ruwe hydrochinine. Ze bleken echter in werking achter te staan bij de eerste fractie.

Hydrochinidine bleek een veel betere werking uit te oefenen dan chinidine. Uit het laboratorium van de Amsterdamsche Chininefabriek werd ons medegedeeld, dat chinidine uit de handel niet chemisch zuiver is, maar als een mengsel beschouwd moet worden van chinidine en hydrochinidine, waarin dit laatste tot een gehalte van 20 % kan voorkomen. Speciaal bereide *chemisch zuivere chinidine*, zonder verontreiniging van bijproducten, bleek in het experiment weinig antifibrilleereigenschappen te bezitten.

De resultaten verkregen met *hydrocinchonine* waren iets beter als die van cinchonine, maar een behoorlijke werking tegen fibrilleeren kon aan hydrocinchonine niet worden toegeschreven.

Hydrocinchonidine bezat slechts weinig antifibrilleereigenschappen.

Invoering van een *aminogroep* in de moleculen van hydrochinine, hydrochinidine, hydrocinchonine en hydrocinchonidine, bleek geen successen op te leveren. De invloed op het boezemfibrilleeren bleek door deze bewerking sterk te zijn verminderd.

Apochinine oefende wel een behoorlijke werking uit op boezemfibrilleeren, maar de therapeutische dosis lag te dicht bij de toxische dosis.

Aethylhydrocupreïne oefende een behoorlijke werking uit op boezemfibrilleeren.

Tenslotte bleek *epichinine* het boezemfibrilleeren niet te beïnvloeden evenals *chitenyl-hydraside*.

Zeer goede antifibrilleereigenschappen bezaten dus hydrochinine en hydrochinidine, terwijl ook cinchonidine zeer werkzaam bleek te zijn. Een korte mededeeling hierover verscheen in de Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam. (8)

In het algemeen zien we dus uit vorenstaande experimenten, dat de verschillende hydroverbindingen een betere werking ontvouwen ten opzichte van boezemfibrilleeren, dan de overeenkomstige alkaloiden vrij van hydrobase. Een uitzondering vormt cinchonidine, dat een betere werking bleek te hebben, dan hydrocinchonidine.

Vooraf na hydrochininetoediening was het achterwege blijven van nafibrilleeren, reeds bij toediening van een kleine dosis, zeer opvallend. Ook de gevoeligheid voor faradische prikkels nam zeer snel af, totdat volledige onprikkelbaarheid werd bereikt, zelfs voor de sterkste faradische stroomen. Daarbij was het hart steeds in een goede conditie, zoodat steeds veel hogere doses door het hart goed werden verdragen.

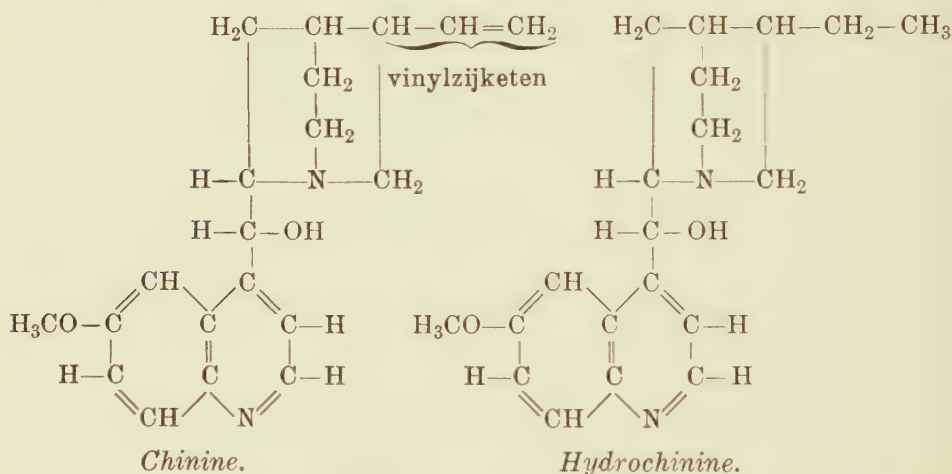
Ook van hydrochinidine kon het hart een behoorlijke dosis verdragen, voordat zich vergiftigingsverschijnselen voordeden. De werking van chinidine uit de handel houdt het midden tusschen hydrochinidine en het chemisch zuivere chinidine.

Chinine, bereid overeenkomstig de eischen van de Pharmacopoea Neerlandica V, kan nog sporen hydrochinine bevatten. Absoluut hydrochininevrije chinine bleek nagenoeg dezelfde werking te bezitten als handelschinine.

Nu doet zich de vraag voor, hoe het komt, dat de meeste hydroverbindingen een betere werking uitoefenen dan de hydrovrije substanties.

Dit kan misschien geheel of gedeeltelijk verklaard worden uit het feit, dat de hydroverbindingen sterkere, meer stabiele verbindingen zijn, die niet zoo gemakkelijk uiteenvallen, als de hydrovrije substanties. De laatsten worden misschien al in het lichaam gedeeltelijk afgebroken, voordat zij eenige werking kunnen uitoefenen.

De hydroverbindingen worden synthetisch verkregen door hydroëring van chinine, cinchonine, chinidine of cinchonidine. Daarbij wordt de dubbele binding in de vinylzijketen opgeheven en twee H.-atomen opgenomen. B.v.:



Dus door opheffing van de dubbele binding in de vinylzijketen en invoering van twee H.-atomen, werd een aanzienlijk sterkere werking verkregen.

Laten we chinidine dezelfde bewerking ondergaan, dan werd ook hierbij een versterking van de antifibrilleereigenschappen verkregen.

Hydrocinchonine werkte wel iets beter dan cinchonine, maar tot een goede werking kwam het toch niet.

In tegenstelling met de drie bovengenoemde hydroverbindingen, was de werkzaamheid van cinchonidine door de hydroëring sterk achteruitgegaan.

De in de zijketen aanwezige dubbele binding is een zwakke

plaats in het molecuul, die gemakkelijk aangetast wordt. Is nu die dubbele binding opgeheven b.v. door additie van eenige H.-atomen, dan heeft daardoor het molecuul een meer stabiele vorm gekregen.

Bij proefnemingen met experimenteele malaria bleken ook de hydroverbindingen een krachtiger werking uit te oefenen dan de overeenkomstige alkaloiden, vrij van hydrobase. Waarschijnlijk speelt deze factor hierbij ook een rol.

Het is mij zelfs gelukt met malaria geïnfecteerde kanaries volledig te steriliseeren met hydrochinine, zoodat een nieuwe infectie weer aansloeg.

We hebben dus in hydrochinine en hydrochinidine twee substanties, die in het experiment een veel betere werking uitoefenen dan chinine en chinidine.

De toxiciteit van deze twee substanties is toen vergeleken met die van chinine en chinidine. In de eerste plaats werd bij muizen nagegaan hoeveel van elk dezer stoffen na subcutane injectie maximaal verdragen werd.

De resultaten zijn de volgende:

Hydrochloras Chinini.

200 mgr. p. Kg. muis subcutaan. 4 muizen . .	1 dood.
300 mgr. p. Kg. muis subcutaan. 4 muizen . .	geen dood.
400 mgr. p. Kg. muis subcutaan. 4 muizen . .	3 dood.

Hydrochloras Chinidini.

300 mgr. p. Kg. muis subcutaan. 4 muizen . .	1 dood.
--	---------

Hydrochloras Hydrochinidini.

200 mgr. p. Kg. muis subcutaan. 4 muizen . .	geen dood.
300 mgr. p. Kg. muis subcutaan. 4 muizen . .	4 dood.

Hydrochloras Hydrochinini.

200 mgr. p. Kg. muis subcutaan. 8 muizen . .	1 dood.
300 mgr. p. Kg. muis subcutaan. 11 muizen . .	3 dood.

Verder werd nagegaan hoeveel van deze stoffen maximaal door de kanarie werd verdragen. Het bleek toen in een zeer groot aantal experimenten, dat van hydrochinidine, per os toegediend, 2½ mgr. per 20 Gr. vogel nog juist verdragen werd. Van hydrochinine en chinine, toegediend per os, bleek de maximaal te verdragen dosis 5 mgr. te zijn.

Uit deze waarnemingen bleek, dat hydrochinidine toxischer is dan hydrochinine en chinine.

Ik heb toen hydrochinine en chinine ingenomen, terwijl ook Prof. DE BOER en Collega TAMSMA bereid waren een dosis in te nemen. Wij namen 3 dagen achtereenvolgens stijgende doses hydrochinine in. Bij een van ons openbaarden zich vergiftigingsverschijnselen na 800 mgr., zich uitende in hoofdpijn, oorsuizen en algemeen onwelzijn. De tweede kreeg na 1.1 Gr. oorsuizen en warmtegevoel in het hoofd, terwijl de derde van ons 1.1 Gr. goed verdroeg. Namen we gedurende 3 opeenvolgende dagen chinine in, dan voelde een van ons zich ziek na gebruik van 600 mgr. De tweede kreeg last van bloedaandrang naar het hoofd na gebruik van 1 Gram, terwijl de derde na 1 Gr. te hebben ingenomen een sterke beperking van zijn gezichtsveld kreeg.

Waarschijnlijk is dus hydrochinine niet toxischer dan chinine.

Deze resultaten toonen ook aan, dat hydrochinine meer geschikt schijnt om boezemfibrilleeren te onderdrukken dan hydrochinidine.

Van hydrochinidine heb ik gedurende 3 opeenvolgende dagen 1 Gram per dag ingenomen.

Behalve een onbehaaglijk gevoel aan het einde van de derde dag, deden zich bij mij geen stoornissen voor.

Conclusies.

WENCKEBACH verkreeg geen groote successen met de chinine-behandeling als therapie van de arhythmia perpetua. In zijn boek van 1914 vermeldde hij slechts twee genezen gevallen, hoewel hij het bij een groot aantal patienten had toegepast. De geringe resultaten die WENCKEBACH met chinine bereikte, kunnen volgens mijn meening beter begrepen worden in het licht van vorenstaand onderzoek. In de tegenwoordige chinine (Ed. V) is practisch geen hydrochinine als verontreiniging aanwezig, maar in de chinine die WENCKEBACH gebruikte en die overeenkwam met de eischen van de Pharmacopoea Neerlandica II en overeenkomstige pharmacopoeae, kunnen zeer wel als verontreiniging aanwezig geweest zijn hydrochinine tot een gehalte van $\pm 3\%$ en cinchonidine tot een gehalte van $\pm 5\%$.

Nu oefent hydrochinine een zeer goed effect uit op experimen-

teel boezemfibrilleeren, terwijl ook aan cinchonidine een zeer goede remmende werking kan worden toegeschreven.

Het is dus waarschijnlijk, dat de povere successen van WENCKEBACH geen gevolg geweest zijn van de chininetoediening, maar toegeschreven moeten worden aan de 8 % bijproducten, in de toenmalige chinine aanwezig.

In het licht van vorenstaande uiteenzetting kunnen we ook begrijpen, waarom WENCKEBACH soms effect zag optreden en dan weer niet. De chininepraeparaten kunnen een wisselend gehalte aan bijproducten gehad hebben.

FREY verkreeg in 1918 betere resultaten met de chinidine-behandeling. Sedert dien is chinidine het therapeuticum geworden bij de behandeling van boezemfibrilleeren.

De gewone chinidine uit den handel echter bevat als bijmengsel 20 % hydrochinidine. Het zuivere chinidine (hydrovrij) had in het experiment slechts geringe uitwerking, het hydrochinidine echter werkte uitstekend.

Het effect van de chinidinebehandeling kan waarschijnlijk alleen worden toegeschreven aan het gehalte aan hydrochinidine.

Het groote succes van de chinidinebehandeling kan dus verklaard worden uit zijn hooger gehalte (20 %) aan hydrochinidine, tegenover slechts 8 % goed werkzame substantie die in de chinine voorkwam.

Van dit standpunt uit beschouwd is het dus begrijpelijk, waarom vaak zulke hoge doses chinidine gegeven moesten worden om boezemfibrilleeren bij patienten stop te zetten. In werkelijkheid heeft slechts $\frac{1}{5}$ gedeelte van het therapeuticum een goed effect, $\frac{4}{5}$ heeft nagenoeg geen uitwerking.

Uit de resultaten van de beschreven onderzoeken meen ik de gevolgtrekking te mogen maken, dat in de toekomst chinidine wellicht plaats zal moeten maken voor hydrochinine of hydrochinidine, voor de behandeling van boezemfibrilleeren en misschien ook bij soortgelijke aandoeningen zooals fladderen, paroxysmale tachycardie en extrasystolen.

De experimenten geven een aanwijzing in deze richting, alleen de kliniek kan echter hierover beslissen.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die verschiedenen untersuchten Alkaloide übten eine äusserst verschiedene Wirkung auf experimentelles Vorhofflimmern aus.

Das gewöhnliche *Handelschinin* ergab nur ein mässiges Resultat; auch das speziell hergestellte *chemisch reine Chinin*, ohne jede Verunreinigung durch Nebenprodukte hatte einen ähnlichen Effekt.

Chinidin, das gewöhnliche Handelspräparat, entfaltete zwar eine ziemlich gute Wirkung; jedoch waren die hiermit erzielten Resultate keineswegs glänzend.

Cinchonin ergab kein Resultat, im Gegensatz zu *Cinchonidin*, das sehr gute flimmernwehrende Eigenschaften aufwies.

Neben Chinin kommt in der Chinarinde in sehr geringen Mengen *Hydrochinin* vor, das auch einer Untersuchung unterworfen wurde. Dieses natürliche Hydrochinin besass sehr gute flimmernwehrende Eigenschaften. Von allen untersuchten Verbindungen ergab dieses Alkaloid die besten Resultate.

Das durch Hydrieren von Chinin erhaltene Hydrochinin entfaltete dieselbe Wirkung wie das natürliche Produkt.

Weiter wurden noch zwei Fraktionen untersucht, die aus dem natürlichen Roh-Hydrochinin ausgeschieden waren. Es zeigte sich, dass dieselben bezüglich ihrer Wirkung der ersten Fraktion nachstanden.

Hydrochinidin übte eine viel bessere Wirkung aus als Chinidin. Vom Laboratorium der Amsterdamer Chininfabrik wurde uns mitgeteilt, dass aus dem Handel bezogenes Chinidin nicht chemisch rein ist, sondern als ein Gemisch von Chinidin und Hydrochinidin betrachtet werden muss, in welchem letzteres bis zu einem Gehalt von 20 % vorkommen kann. Speziell hergestelltes *chemisch reines Chinidin* ohne Verunreinigung durch Nebenprodukte erwies sich im Experiment als wenig flimmernwehrend.

Die mit *Hydrocinchonin* erzielten Ergebnisse waren etwas besser als diejenigen von Cinchonin; aber eine gut befriedigende Wirkung gegen Flimmern konnte auch diesem Stoffe nicht zugesprochen werden.

Hydrocinchonidin besass nur wenig flimmernwehrende Eigenschaften.

Einführung einer *Aminogruppe* in die Moleküle von Hydrochinin, Hydrochinidin, Hydrocinchonin und Hydrocinchonidin ergab keine Erfolge. Es zeigte sich, dass der Einfluss auf das Vorhofflimmern durch dieses Verfahren stark vermindert wurde.

Apochinin übte zwar eine gut befriedigende Wirkung auf Vorhofflimmern aus; aber die therapeutische Dosis lag zu sehr in der Nähe der toxischen.

Aethylhydrocuprein wirkte günstig auf Vorhofflimmern, während *Epichinin*, ebenso wie *Chitenyl-hydraside*, dasselbe nicht beeinflussten.

Sehr gute flimmernwehrende Eigenschaften zeigten also Hydrochinin und Hydrochinidin, sowie Cinchonidin. Eine Kurze Mitteilung hierüber erschien in den „Koninklijke Akademie van Wetenschappen“ in Amsterdam. (8)

Im Allgemeinen sehen wir also aus den diesbezüglichen Experimenten, dass die verschiedenen Hydroverbindungen eine bessere Wirkung entfalten, in Bezug auf das Vorhofflimmern als die entsprechenden hydrobasenfreien Alkaloide. Eine Ausnahme bildet das Cinchonidin, das eine bessere Wirkung aufwies als Hydrocinchonidin.

Namentlich nach Verabfolgung von Hydrochinin war das Ausbleiben von Nachflimmern, schon bei Anwendung einer kleinen Dosis, sehr auffallend. Auch die Empfindlichkeit für faradische Reize nahm sehr schnell ab, bis völlige Reizlosigkeit erreicht wurde, sogar für die stärksten faradischen Ströme. Dabei befand sich das Herz immer in einer guten Verfassung, sodass es immer viel höhere Gaben gut ertrug.

Auch für Hydrochinidin erwies sich das Herz nicht so empfindlich wie für Chinidin. Die Wirkung von Chinidin aus dem Handel steht in der Mitte zwischen derjenigen von Hydrochinidin und der Wirkung des chemisch reinen Chinidins.

Chinin, das gemäss den Anforderungen der Pharmacopoea Neerlandica V bereitet wurde, kann noch Spuren Hydrochinin enthalten. Absolut hydrochininfreies Chinin hatte nahezu dieselbe Wirkung wie Handelschinin.

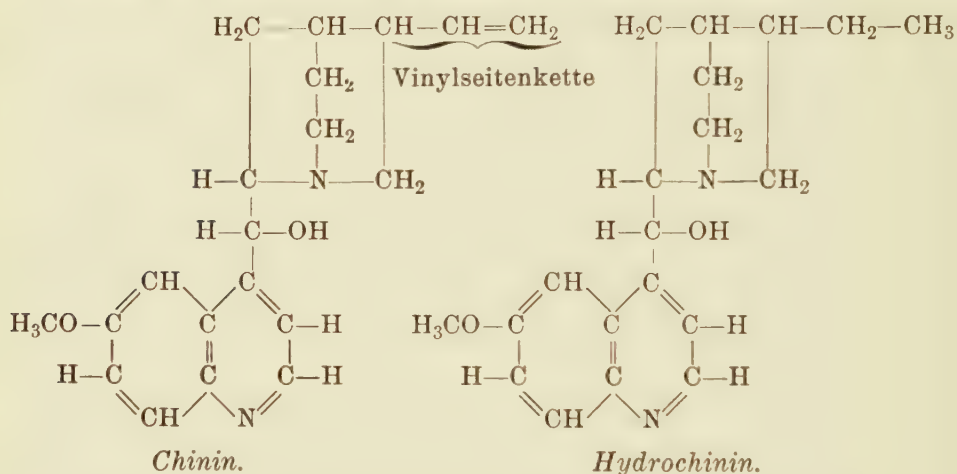
Nun erhebt sich die Frage, wie es kommt, dass die meisten

Hydroverbindungen eine bessere Wirkung als die hydrofreien Substanzen ausüben.

Dies kann vielleicht ganz oder teilweise aus der Tatsache erklärt werden, dass die Hydroverbindungen stärkere, mehr stabile Verbindungen sind, die nicht so leicht auseinanderfallen, wie die hydrofreien Substanzen. Die letzteren werden vielleicht bereits im Körper teilweise abgebaut, ehe sie irgend eine Wirkung ausüben können.

Die Hydroverbindungen werden synthetisch erhalten durch Hydrierung von Chinin, Cinchonin, Chinidin oder Cinchonidin.

Dabei wird die doppelte Bindung in der Vinylseitenkette aufgehoben und werden zwei H-Atome aufgenommen, z.B.:



Es wurde also durch Aufhebung der Doppelbindung in der Vinylseitenkette und Einführung von zwei H-Atomen eine beträchtlich stärkere Wirkung erhalten.

Wenn Chinidin derselben Bearbeitung unterworfen wurde, dann wurde auch hierbei eine Verstärkung der flimmern-
wehrenden Eigenschaften erzielt.

Hydrocinchonin wirkte allerdings etwas besser als Cinchonin, aber doch nicht in einem genügend befriedigenden Grade.

Im Gegensatz zu den drei obengenannten Hydroverbindungen hatte die Wirkung von Cinchonidin durch die Hydrierung eine starke Einbusse erlitten.

Die in der Seitenkette vorhandene Doppelbindung ist eine schwache Stelle im Molekül, die leicht gebrochen wird. Wenn

nun die Doppelbindung aufgehoben wird, z.B. durch Addition einiger H-Atome, dann hat dadurch das Molekül eine mehr stabile Form erhalten.

Bei Versuchen mit experimenteller Malaria ergab sich ebenfalls, dass die Hydroverbindungen eine kräftigere Wirkung ausübten als die entsprechenden hydrofreien Alkaloide. Wahrscheinlich spielt dieser Faktor hierbei auch eine Rolle.

Es ist mir sogar gelungen, mit Malaria infizierte Kanarienvögel vollständig mit Hydrochinin zu sterilisieren, sodass eine neue Infektion wieder anschlug.

Im Hydrochinin und Hydrochinidin besitzen wir also zwei Substanzen, die im Experiment eine viel bessere Wirkung als Chinin und Chinidin ausüben.

Nunmehr wurde die Toxizität dieser beiden Substanzen mit derjenigen von Chinin und Chinidin verglichen.

Zunächst wurde bei Mäusen verfolgt, wieviel von jedem dieser Stoffe nach subkutaner Injektion maximal vertragen wurde.

Die Resultate waren folgende:

Hydrochloras chinini.

200 mg. je Kg. Maus	subkutan	4	Mäuse . . .	1 tot
300 mg. je Kg. Maus	„	4	„ . . .	keine tot
400 mg. je Kg. Maus	„	4	„ . . .	3 tot

Hydrochloras chinidini.

300 mg. je Kg. Maus	„	4	„ . . .	1 tot
---------------------	---	---	---------	-------

Hydrochloras hydrochinidini.

200 mg. je Kg. Maus	„	4	„ . . .	keine tot
300 mg. je Kg. Maus	„	4	„ . . .	4 tot

Hydrochloras hydrochinini.

200 mg. je Kg. Maus	„	8	„ . . .	1 tot
300 mg. je Kg. Maus	„	11	„ . . .	3 tot

Weiter wurde untersucht, welche Höchstmenge dieser Stoffe von einem Kanarienvogel vertragen wurde. Es zeigte sich dann aus einer sehr grossen Anzahl Experimente, dass von Hydrochinidin, per os verabfolgt, per 20 Gr. Vogel 2½ mg. noch gerade vertragen wurden. Für per os verabfolgtes Hydrochinin und Chinin ergab sich als maximal zu vertragende Dosis eine Menge von 5 mg.

Aus diesen Beobachtungen ergab sich, dass Hydrochinidin toxischer ist als Hydrochinin und Chinin.

Ich habe dann Hydrochinin und Chinin eingenommen, und auch Prof. DE BOER und Kollege TAMSMA waren zum Einnehmen einer Dosis bereit.

An drei aufeinanderfolgenden Tagen nahmen wir steigende Dosen Hydrochinin ein. Bei einem von uns offenbarten sich Vergiftungserscheinungen, die sich in Kopfschmerzen, Ohrensausen und allgemeinem Uebelbefinden äusserten, bei einer Dosis von 800 mg. Beim Zweiten stellten sich nach Einnehmen von 1.1 g. Ohrensausen und Wärmegefühl im Kopf ein, während der Dritte dieselbe Menge ohne Beschwerden vertrug.

Einen völlig analogen Versuch führten wir danach mit Chinin aus. Dabei fühlte einer von uns sich nach Einnehmen von 600 mg. krank. Beim Zweiten trat nach einer Dosis von 1 g. Blutandrang nach dem Kopfe ein, und beim Dritten bei derselben Gabe Beschränkung seines Gesichtsfeldes.

Wahrscheinlich ist also Hydrochinin nicht giftiger als Chinin.

Diese Ergebnisse zeigten gleichzeitig, dass Hydrochinin geeigneter scheint, Vorhofflimmern zu unterdrücken als Hydrochinidin.

Von diesem letzten Stoffe habe ich dann noch selbst während dreier aufeinanderfolgender Tage täglich 1 g. eingenommen. Ausser einem unbehaglichen Gefühl am Ende des dritten Tages ergaben sich bei mir dabei keine Störungen.

Folgerungen.

WENCKEBACH erzielte keine grossen Erfolge mit der Chininbehandlung als Therapie bei der Arrhythmia perpetua. In seinem Buche von 1914 vermeldet er nur zwei geheilte Fälle, obwohl er diese Behandlung bei einer grossen Anzahl Patienten angewandt hatte. Die geringen Erfolge WENCKEBACHS mit Chinin können m.E. besser im Lichte vorstehender Untersuchung begriffen werden, da sie vielleicht auf Verunreinigung des von WENCKEBACH benutzten Chinins zurückzuführen sind. In dem gegenwärtig hergestellten Chinin Ed. V sind nur Spuren Hydrochinin als Verunreinigung vorhanden, aber in dem von WENCKEBACH gebrauchten Chinin, dass den Anforderungen der Pharmacopoea Neerlandica II entsprach, können sehr wohl Hydrochinin bis zu einem Gehalt von ca. 3 % und Cinchonidin bis zu einem

Gehalt von ca. 5 % als Verunreinigung vorhanden gewesen sein.

Nun übt Hydrochinin ebenso wie Cinchonidin ein sehr gute hemmende Wirkung auf experimentelles Vorhofflimmern aus.

Es ist also wahrscheinlich, dass die dürftigen Erfolge WENCKEBACHS keine Folge der Chininverabreichung gewesen sind, sondern den im damaligen Chinin anwesenden 8 % Nebenprodukten zugeschrieben werden müssen.

Im Lichte vorstehender Auseinandersetzung ist es auch verständlich, warum WENCKEBACH bisweilen Erfolg beobachtete und zu anderen Zeiten wieder nicht: die Chininpräparate können sehr wohl einen wechselnden Gehalt an Nebenprodukten gehabt haben.

FREY erzielte 1918 bessere Resultate mit der Chinidinbehandlung. Seitdem ist Chinidin das angewiesene Therapeutikum bei der Behandlung von Vorhofflimmern geworden.

Das gewöhnliche Chinidin aus dem Handel enthält nun jedoch als Beimischung 20 % Hydrochinidin. Das reine (ohne Nebenprodukte) Chinidin übte im Experiment nur geringe Wirkung aus; das Hydrochinidin aber wirkte ausgezeichnet.

Der Effekt der Chinidinbehandlung kann wahrscheinlich allein dem Gehalt an Hydrochinidin zugeschrieben werden.

Der grosse Erfolg der Chinidinbehandlung lässt sich also aus dem höheren Gehalt des Chinidins an Hydrochinidin (20 %) erklären, gegenüber einem Prozentsatz von nur 8 % gut wirksamer Substanz, die im Chinin vorkam.

Von diesem Gesichtspunkte aus ist es also begreiflich, warum oft solche hohen Dosen Chinidin gegeben werden mussten, um Vorhofflimmern bei Patienten zum Stillstand zu bringen.

In Wirklichkeit hat nur ein Fünftel des Therapeutikums einen guten Effekt, während vier Fünftel nahezu keinerlei Wirkung ausüben.

Aus den Ergebnissen der hier beschriebenen Untersuchungen glaube ich den Schluss ziehen zu dürfen, dass in der Zukunft das Chinidin dem Hydrochinin oder Hydrochinidin vielleicht wird Platz machen müssen, namentlich für die Behandlung von Vorhofflimmern, aber vielleicht auch bei ähnlichen Erkrankungen wie Herzflattern, paroxysmaler Tachykardie und Extrasystolen.

Die Experimente geben einen Fingerzeig in dieser Richtung; jedoch allein die Klinik ist es, die hierüber entscheiden kann.

SUMMARY.

The various alkaloids investigated had a very widely divergent action on experimental auricular fibrillation.

Ordinary *commercial quinine* yielded only a moderate result.

Especially prepared *chemically pure quinine*, without any adulteration by by-products, also had a similar effect to that of commercial quinine.

Quinidine, the usual commercial preparation, was found to have a fairly good effect, but the results obtained with this were far from brilliant.

Cinchonine yielded no successes, in contrast with *cinchonidine*, which proved to possess very good antifibrillation properties.

In addition to quinine, *hydroquinine* occurs in the cinchona-bark in very slight quantities. This was also subjected to an investigation.

This natural hydroquinine was found to possess very good antifibrillation properties.

This alkaloid yielded the best results of all compounds investigated.

The hydroquinine obtained by the hydration of quinine was found to have the same effect as the natural product.

Two other fractions were also investigated, which were separated from the natural crude hydroquinine; these, however, proved to be inferior in effect to the first fraction.

Hydroquinidine was found to have a better effect than quinidine. According to information received from the laboratory of the Amsterdam Quinine Factory, commercial quinidine is not chemically pure, but must be regarded as a mixture of quinidine and hydroquinidine, of which this latter may form as much as 20 %. Specially prepared *chemically pure quinidine*, without adulteration by by-products, was found during the experiments to possess only slight antifibrillation properties.

The results obtained with *hydrocinchonine* were somewhat

better than those of cinchonine, but it was found impossible to attribute a proper action against fibrillation to hydrocinchonine.

Hydrocinchonidine possessed but slight antifibrillation properties.

The introduction of an *amino-group* into the molecules of hydroquinine, hydroquinidine, hydrocinchonine and hydrocinchonidine was found to yield no successes.

The influence on auricular fibrillation proved to be greatly diminished by this treatment.

Apochinine had a good effect on auricular fibrillation, but the therapeutic dose was too close to the toxic dose.

Ethylhydrocupreine had a good effect on auricular fibrillation.

Epiquinine and *chitenylhydraside* finally, were found to have no effect on auricular fibrillation.

Hydroquinine and hydroquinidine were found, then, to have very good antifibrillation properties, whilst cinchonidine was also found to be very effective.

A short communication on this point appeared in the "Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam" (8).

In general, therefore, we see from the above experiments that the various hydro-compounds have a better effect with respect to auricular fibrillation, than the corresponding alkaloids free from hydrobases.

An exception is formed by cinchonidine, which proved to have a better effect than hydrocinchonidine.

More especially after the administration of hydroquinine was the absence of afterfibrillation very noticeable, even with a small dose.

The sensibility to faradic stimuli, also diminished very rapidly, until complete insensibility, even to the strongest faradic currents, was reached.

During these experiments the heart remained in good condition, so that it was constantly possible to administer much larger doses, without any ill-effect on the heart.

For hydroquinidine also the heart was found to be less sensitive than for quinidine. The action of commercial quinidine is half-way between hydroquinidine and chemically pure quinidine.

Quinine preprepared in accordance with the requirements of

the Pharm. Neerl. Ed. V, may still contain traces of hydroquinine.

Quinine absolutely free from hydroquinine was found to have practically the same effect as commercial quinine.

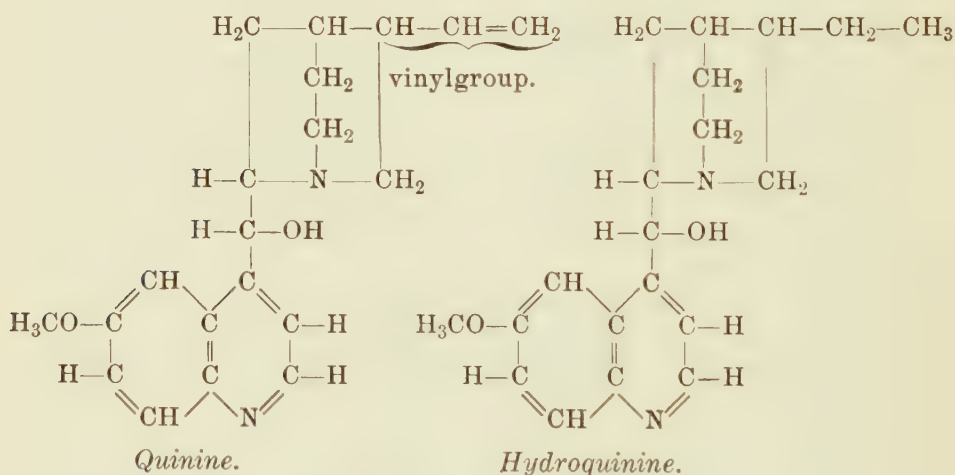
The question now arises, how it is possible that most hydro-compounds have a better effect than the substances free from hydrobases.

This may perhaps be partly or wholly accounted for by the fact that the hydro-compounds are stronger and more stable compounds, which do not disintegrate so easily as the substances free from hydro-bases.

The latter are perhaps partly broken down in the body, before they have time to have any effect.

The hydro-compounds are obtained synthetically by the hydration of quinine, cinchonine, quinidine or cinchonidine.

During this process the double link in the vinyl-group is broken and two H. atoms are added; e. g.



A much better effect is therefore obtained by the rupture of the double link in the vinyl-group and the addition of two H. atoms.

If quinidine be subjected to the same operation, a strengthening of the antifibrillation properties is also obtained.

Hydrocinchonine had a somewhat better action than cinchonine, but a really satisfactory effect was not obtained.

In contrast with the three above mentioned hydro-compounds the activity of cinchonidine was greatly diminished by hydration.

The double link present in the vinyl-group is a weak spot in the molecule, which is easily affected.

If this double link be broken, e. g. by the addition of two H. atoms, the form of the molecule becomes more stabile.

In tests with experimental malaria the hydro-compounds also proved to have a stronger effect than the corresponding alkaloïds free from hydro-bases.

This factor is also probably of importance here.

I even succeeded in completely sterilizing, by means of hydroquinine, canaries infected with malaria, so that a fresh infection was possible.

We have therefore in hydroquinine and hydroquinidine two substances which have experimentally a much better action than quinine and quinidine.

The toxicity of these two substances was then compared with that of quinine and quinidine.

In the first place it was determined in the case of mice what was the maximum amount of each of these substances, subcutaneously injected, which was tolerated.

The results are as follows:

Hydrochloridum quininae.

200 mgr. per kg. mouse subcutaneously.	4 mice . .	1 dead.
300 mgr. per kg. mouse subcutaneously.	4 mice . .	no dead.
400 mgr. per kg. mouse subcutaneously.	4 mice . .	3 dead.

Hydrochloridum quinidinae.

300 mgr. per kg. mouse subcutaneously.	4 mice . .	1 dead.
--	------------	---------

Hydrochloridum hydroquinidinae.

200 mgr. per kg. mouse subcutaneously.	4 mice . .	no dead.
300 mgr. per kg. mouse subcutaneously.	4 mice . .	4 dead.

Hydrochloridum hydroquininae.

200 mgr. per kg. mouse subcutaneously.	8 mice . .	1 dead.
300 mgr. per kg. mouse subcutaneously.	11 mice . .	3 dead.

The maximum amount of these substances tolerated by the canary was also determined. It was then found in a very large number of experiments, that of hydroquinidine administered

per os, 2,5 mgr. per 20 grammes bird was the very utmost that was tolerated.

Of hydroquinine and quinine administered per os the maximum dose tolerated was found to be 5 mgr.

These observations showed hydroquinidine to be much more toxic than hydroquinine and quinine.

I then took hydroquinine and quinine myself, whilst prof. de Boer and my colleague Tamsma also took a dose.

We took increasing doses of hydroquinine three days running.

One of us showed signs of intoxication (headache, ringing in the ears and general indisposition) after 800 mgr.

The second had ringing in the ears, a feeling of warmth in the head after 1.1 Gr., whilst the third of us tolerated 1.1 Gr. perfectly.

When quinine was taken three days running, one of us felt ill after a dose of 600 mgr. The second suffered from congestion after taking one gram, whilst one gram sufficed greatly to reduce the field of vision of the third.

Probably, therefore, hydroquinine is no more toxic than quinine.

These results also show that hydroquinine seems to counteract auricular fibrillation more satisfactorily than hydroquinidine.

I took one gram of hydroquinidine per diem on three successive days.

Barring an uncomfortable feeling at the end of the third day, no unfavourable symptoms manifested themselves.

Conclusions.

WENCKEBACH had no great successes with the administration of quinine for arrhythmia perpetua. In his book written in 1914 he only reports two cures, although he had applied it in the case of a large number of patients. The poor results obtained by WENCKEBACH with quinine can be better understood in the light of the above investigation.

In the quinine now on the market practically no hydroquinine is present as adulteration, but in the quinine used by WENCKEBACH, and which conformed to the requirements of the Pharm. Neerl. II and similar Pharmacopeiae, there may very well have

been an adulteration with hydroquinine to the extent of approximately 3 %, and with cinchonidine to approximately 5 %.

Now hydroquinine has a very good effect on experimental auricular fibrillation, whilst the action of cinchonidine may also be said to be very satisfactory.

It is therefore probable that WENCKEBACH's comparative lack of success was not a result of the administration of quinine but must be attributed to the 8 % of by-products present in the quinine then obtainable.

In the light of the above exposition we can also understand why WENCKEBACH sometimes observed an effect and sometimes not. The quinine preparations may have contained a varying proportion of by-products. FREY, in 1918, obtained better results with quinidine treatment. Since then quinidine has become *the* therapeutic agent in the treatment of auricular fibrillation.

Ordinary commercial quinidine, however, contains an admixture of 20 % hydroquinidine. Pure quinidine (free from hydrobases) had only a slight effect in the experiment. Hydroquinidine however worked capitally.

The effect of quinidine treatment can probably only be ascribed to the content of hydroquinidine.

The great success of quinidine treatment can therefore be accounted for by its higher content (20 %) of hydroquinidine, as compared with only 8 % of satisfactorily active substance occurring in the quinine.

From this point of view it is therefore understandable why such large doses of quinidine have often to be given to bring a patient's auricular fibrillation to a standstill.

In reality only one-fifth of the curative agent has a good effect, four-fifths having practically no effect.

From the results of the investigations described, I consider myself justified in drawing the conclusion that in future quinidine will perhaps have to give way to hydroquinine or hydroquinidine for the treatment of auricular fibrillation, and perhaps also with similar affections, such as flutter, paroxysmal tachycardia, extra-systole.

The experiments point in this direction, but only clinical experience can decide the point.

LITERATUUR.

1. WENCKEBACH, K. F. Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre Klinische Bedeutung. Verlag von Wilhelm Engelmann. Leipzig und Berlin. 1914.
 2. FREY, W. Ueber Vorhofflimmern beim Menschen und Tiere. Beseitigung durch Chinidin. Berl. Klin. Wochenschr. 1918. 417 u. 450.
 3. FREY, W. Weitere Erfahrungen mit Chinidin bei absoluten Herzunregelmässigkeit. Berl. Klin. Wochenschr. 1918. Nr. 36. Jahrg. 55. S. 849.
 4. FREY, W. Wesen und Behandlung der absoluten Herzunregelmässigkeit. Berl. Klin. Wochenschr. 1918 Jahrg. 55. S. 895.
 5. HOFMANN, F. B. Ueber Vorhofflimmern und seine Unterdrückung durch Chinidin. Zeitschr. für Biologie. 71. 47. 1920.
 6. HECHT, A. F. und C. J. ROTHBERGER. Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Chininwirkung bei Herzflimmern. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 7. 134. 1919.
 7. BODEN, E. und P. NEUKIRCH. Klinische und experimentelle Beobachtungen über die Herzwirkung des Chinidins. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 136. 181. 1921. Heft 3 und 4.
 8. BOER, S. DE and H. H. J. HOLTKAMP. The effect of Medicines on auricular fibrillation. I Experimental researches on the influence of hydroquinine, hydroquinidine, quinidine and hydroquinidinefree quinidine in auricular fibrillation of cats. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Proceedings Vol. XXXIX. No. 2. 1936.
-

